HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

GUIDE METHODOLOGIQUE

Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS

Validé par le Collège le 2 juillet 2020

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr
Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juillet 2020 – ISBN : 978-2-11-155641-6

Sommaire

Avant-propos 5

Synthèse des recommandations 6

Cadre de référence HAS 13

Préambule 14

Principales modifications par rapport à la version précédente 16

1. Choix méthodologiques structurant de l'évaluation 17

1.1. Objectif de l'évaluation 17

1.2. Choix de la méthode d'évaluation 18

1.3. Choix de la perspective 20

1.4. Choix de la population d'analyse 21

1.4.1. Spécification de la population d'analyse 22

1.4.2. Identification de sous-populations d'analyse 22

1.5. Choix des interventions à comparer 23

1.6. Choix de l'horizon temporel 25

1.7. Méthode d'actualisation 25

2. Choix méthodologiques pour l'évaluation des résultats de santé 27

2.1. Principes généraux 27

2.1.1. Critère de résultat de santé dans les analyses coût-efficacité 27

2.1.2. Critère de résultat de santé dans les analyses coût-utilité 28

2.2. Quantification de l'efficacité comparative et de la tolérance 29

2.2.1. Identification et sélection des sources de données disponibles 29

2.2.2. Estimation de l'efficacité comparative 30

2.2.3. Prise en compte des effets indésirables 33

2.3. Mesure et valorisation de la qualité de vie liée à la santé dans les analyses coût-utilité 34

2.3.1. Méthode d'estimation d'un score d'utilité 34

2.3.2. Sources pour documenter les scores d'utilité 39

2.3.3. Cas présentant des difficultés méthodologiques spécifiques 40

3. Choix méthodologiques pour l'évaluation des coûts 43

3.1. Principes généraux 43

3.2. Identification, mesure et valorisation des coûts directs 44

3.2.1. Identification des ressources consommées 45

3.2.2. Mesure des ressources consommées 45

3.2.3. Valorisation des ressources consommées 46

3.3. Identification, mesure et valorisation des coûts indirects dans une analyse complémentaire 50

4. Choix méthodologiques pour la modélisation 51

4.1. Principe général 51

4.2. Type et structure du modèle 52

4.3. Valeurs et hypothèses associées aux paramètres de la modélisation 53

4.4. Vérification et validation de la modélisation 55

4.5. Exploration de l'incertitude 56

4.5.1. Explorer l'incertitude dans l'analyse de référence 57

4.5.2. Explorer l'incertitude dans une analyse en scénario 58

5. Présentation et Interprétation des résultats 59

5.1. Présenter et interpréter les résultats en vue de produire des conclusions utiles à la décision 59

5.1.1. Évaluer l'efficience nécessite d'identifier les interventions qui composent la frontière d'efficience. 59

5.1.2. Rapporter la relation entre surcoût et gains de santé dans une des deux métriques recommandées 60

5.1.3. Analyser l'incertitude associée à la conclusion de l'évaluation 61

5.1.4. Discuter les conclusions de l'évaluation 61

5.1.5. Analyser l'impact potentiel de l'adoption d'une intervention pour chaque financeur 61

5.2. Présenter les résultats de l'évaluation de manière transparente 62

Table des annexes 64

Glossaire 105

Références bibliographiques 110

Guides méthodologiques consultés 114

Participants 115

Abréviations et acronymes 117

Avant-propos

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de Santé « établit et diffuse des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de prévention, de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficientes et contribue à leur comparaison ou leur hiérarchisation dans un objectif de santé publique et d'optimisation des dépenses d'assurance maladie » (Article R161-71 du code de la sécurité sociale).

En mobilisant les outils de l'évaluation économique, les analyses et avis de la HAS visent à éclairer la décision publique par l'estimation des coûts et des bénéfices incrémentaux des différents produits, services ou programmes de santé. L'évaluation économique contribue de ce fait à une meilleure allocation des dépenses publiques en matière de santé, ainsi qu'à une plus grande transparence auprès des citoyens.

Dix ans après que la loi de financement de la sécurité sociale ait confié à la HAS une mission de production d'avis économiques, il était nécessaire d'actualiser le guide méthodologique sur lequel se fonde la HAS pour répondre à cette mission.

La version 2020 du guide méthodologique sur l'évaluation économique à la HAS s'est enrichie de l'expérience de ces dix années. Elle est également l'occasion pour la HAS d'insister sur l'importance d'interpréter ces évaluations souvent perçues comme très techniques. Dans cette perspective, plusieurs recommandations appellent à une réflexion plus étayée sur les objectifs de l'évaluation au moment de sa conception, à un effort constant d'argumentation des choix méthodologiques retenus et, enfin, à une interprétation étoffée des résultats produits.

C'est dans cette condition que l'évaluation économique sera utile à la décision.

Dominique Le Guludec

Présidente du collège de la HAS.

Synthèse des recommandations

CHOIX METHODOLOGIQUES STRUCTURANT DE L'EVALUATION

Recommandation 1 : définition de l'objectif

Le contexte est précisé (contexte clinique, contexte réglementaire, impacts attendus ou constatés).

L'objectif de l'évaluation économique est clairement énoncé et justifié au regard de ce contexte.

Dans le cadre des missions de la HAS, l'objectif d'une évaluation économique est en priorité d'éclairer la décision publique d'allocation de ressources collectives, en documentant notamment le critère d'efficience.

Recommandation 2 : choix de la méthode d'évaluation

L'analyse de référence retient l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-efficacité comme méthodes d'évaluation économique. Le choix de la méthode dépend, en premier lieu, de la nature des conséquences sur la santé, attendues ou constatées, de l'intervention évaluée.

- Si la qualité de vie liée à la santé n'est pas une conséquence importante, l'analyse de référence est de type coût-efficacité et le résultat de santé évalué est la durée de vie.
- Si la qualité de vie liée à la santé est une conséquence importante, l'analyse de référence est de type coût-utilité et le résultat de santé évalué est la durée de vie pondérée par une mesure de la qualité de vie. L'analyse coût-utilité est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité fondée sur l'évaluation de la durée de vie.

Le choix de la méthode dépend, en second lieu, de la disponibilité des données.

Recommandation 3 : choix de la perspective

L'analyse de référence retient une perspective collective, renvoyant à l'ensemble des personnes ou institutions affectées, que ce soit en termes d'effets sur la santé ou de coût, par la production d'une intervention dans le cadre d'une prise en charge globale.

À défaut, le choix d'une perspective restreinte au système de santé dans l'analyse de référence est dûment argumenté.

Ces deux perspectives impliquent que :

- les effets sur la santé sont identifiés et mesurés du point de vue des populations affectées par l'intervention évaluée. Les résultats de santé sont valorisés du point de vue de la population générale ;
- les coûts de production de l'intervention évaluée et de ses comparateurs sont identifiés, mesurés et valorisés, indépendamment de leur source de financement.

Recommandation 4 : choix de la population d'analyse

La population d'analyse est composée de l'ensemble des individus dont la santé est affectée, de manière directe ou indirecte, par l'intervention évaluée. L'impossibilité d'intégrer dans l'analyse de référence certains des individus affectés est dûment argumentée.

La démarche économique peut justifier l'analyse de sous-populations spécifiques, lorsque des différences de prise en charge impliquent des comparateurs différents ou lorsqu'une variabilité est attendue en matière d'effets sur la santé ou de coûts.

Recommandation 5 : choix des interventions à comparer

L'analyse de référence identifie toutes les interventions cliniquement pertinentes dans la population d'analyse.

Les arguments pour inclure ou exclure une intervention dans l'analyse de référence sont explicités.

L'interprétation des résultats de l'évaluation tient compte du degré d'exhaustivité des

comparateurs retenus. Considérant qu'évaluer l'efficience implique de prendre en compte l'ensemble des comparateurs, le risque d'exclure une intervention susceptible d'être située sur la frontière d'efficience et ses conséquences sont discutés.

Recommandation 6 : choix de l'horizon temporel

L'horizon temporel de l'évaluation est défini sur la vie entière ou sur une durée déterminée.

Le choix de l'horizon temporel relève d'un arbitrage entre l'information produite par la prise en compte des conséquences attendues ou constatées d'une intervention à long terme et l'incertitude que l'extrapolation dans le temps génère. Cet arbitrage est explicité et le choix est argumenté.

L'horizon temporel retenu est identique pour toutes les interventions.

Recommandation 7 : méthode d'actualisation

Les coûts et les résultats de santé futurs sont actualisés afin de les ramener à leur valeur présente, dès lors que l'horizon temporel est supérieur à 12 mois.

L'analyse de référence mobilise le taux d'actualisation public en vigueur au moment de l'évaluation. À la date de la publication du guide ce taux est fixé à 2,5 % pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans. Au-delà, le taux s'abaisse progressivement jusqu'à un plancher fixé à 1,5 %.

Dans l'analyse de référence, les coûts et les résultats sont actualisés avec le même taux.

CHOIX METHODOLOGIQUES POUR L'EVALUATION DES RESULTATS

Recommandation 8 : évaluation des résultats de santé

Les conséquences à considérer dans l'évaluation économique sont les effets des interventions sur la santé dans la population d'analyse.

Recommandation 9 : choix du critère dans les analyses coût-efficacité

Si l'analyse de référence est de type coût-efficacité, le critère de résultat de santé recommandé est l'année de vie. L'indicateur de mortalité est la mortalité toutes causes.

Si les données nécessaires à la mesure en années de vie sont indisponibles, le recours à un critère prédictif de la survie attendue n'est acceptable que si la preuve du caractère prédictif de ce critère de substitution est établie et forte.

Une analyse coût-efficacité peut être conduite, sur la base d'un autre critère de résultat de santé, en analyse complémentaire, en argumentant le choix du critère retenu.

Recommandation 10 : choix du critère dans les analyses coût-utilité

Si l'analyse de référence est de type coût-utilité, le critère de résultat de santé recommandé est le QALY, qui permet de pondérer la durée de vie par la qualité de vie.

La qualité de vie liée à la santé est valorisée à partir des préférences pour les états de santé, mesurées par des scores d'utilité.

Recommandation 11 : évaluation de l'efficacité et de la tolérance

Des données cliniques comparatives probantes sont indispensables pour réaliser une évaluation économique, en particulier lorsqu'il s'agit d'établir l'efficience d'une intervention.

Recommandation 12 : sources de données cliniques

Toutes les sources de données cliniques, pour l'intervention évaluée et ses comparateurs, sont identifiées selon une méthodologie systématique et reproductible, puis présentées selon les standards internationaux et les recommandations de la HAS.

Les sources de données disponibles pour documenter l'efficacité et la tolérance de chaque intervention font l'objet d'une analyse critique rigoureuse. Les sources ayant le meilleur niveau de preuve sont sélectionnées.

La transposabilité des résultats de santé expérimentaux à la pratique courante en France, est discutée pour chaque source sélectionnée.

Recommandation 13 : méthodes d'évaluation de l'efficacité comparative

Les comparaisons directes dans des essais contrôlés randomisés et les méta-analyses de comparaisons directes constituent la meilleure source de preuve de l'efficacité comparative.

Si les interventions étudiées n'ont pas été comparées directement dans une même étude, une méthode de comparaison indirecte est mise en œuvre pour estimer les différentiels d'efficacité entre les interventions étudiées et une intervention dite de référence.

- Le choix de l'intervention de référence est argumenté.
- La méthode appliquée pour estimer l'effet relatif versus l'intervention de référence est homogène pour toutes les interventions.

Le choix de la méthode d'estimation de l'efficacité comparative est argumenté et la méthode est présentée de manière claire et détaillée.

- Une méta-analyse en réseau est recommandée, sous réserve de la validation des hypothèses sous-jacentes à sa faisabilité (homogénéité des populations, des protocoles et des risques de biais associés, vérification de l'hypothèse de transitivité).
- Le recours à une méthode de comparaison indirecte ajustée sur données individuelles peut être proposé s'il est argumenté.

Les hypothèses cliniques et choix méthodologiques formulés pour estimer l'efficacité comparative sont décrits, argumentés et testés en analyse de sensibilité.

Le niveau de preuve de l'efficacité comparative estimée est explicité.

Recommandation 14 : méthodes d'évaluation de la tolérance

Le recueil et le traitement des données de tolérance font l'objet d'une rigueur méthodologique comparable au recueil et au traitement des données d'efficacité.

La fréquence et la gravité des effets indésirables sont rapportées en détails pour toutes les interventions, ainsi que leur durée et leur délai avant apparition.

Recommandation 15 : méthodes d'évaluation d'un score d'utilité

Les scores d'utilité pondérant les années de vie sont estimés à partir d'une approche multi-attribut, qui comprend le recueil des états de santé auprès des patients à l'aide d'un questionnaire générique et la valorisation de ces états de santé par les préférences de la population générale.

Parmi les systèmes de mesure disponibles, l'EQ-5D-5L est recommandé (questionnaire EQ-5D-5L et matrice de valorisation EQ-5D-5L française). La matrice de valorisation française qui prévaut au moment de l'évaluation est appliquée.

À défaut et à titre transitoire, le système de mesure EQ-5D-3L (questionnaire EQ-5D-3L et matrice de valorisation EQ-5D-3L française) est retenu.

En l'absence de score d'utilité issu d'un système de mesure EQ-5D, une approche par mapping est privilégiée, afin de se ramener à un score d'utilité EQ-5D, sous réserve qu'il existe une fonction élaborée selon les standards de qualité méthodologique et validée.

Les autres approches ne sont pas recommandées en analyse principale (cf. questionnaire spécifique avec valorisation des préférences en population générale, méthodes du pari standard et de l'arbitrage temporel valorisant directement auprès du patient l'utilité associée à son état de santé, approche ordinale). Elles peuvent faire l'objet d'une analyse de sensibilité.

L'estimation des scores d'utilité ~~par une approche fondée sur la révélation des préférences pour un état de santé fictif via des vignettes ou~~ par une échelle visuelle analogique n'est pas acceptée, même dans le cadre d'une analyse de sensibilité *(Cf. actualisation : Recours aux études de vignettes pour l'estimation des scores d'utilité dans les évaluations économiques)*.

Recommandation 16 : sources de données pour estimer les scores d'utilité

Les scores d'utilité sont issus d'une étude *ad-hoc* spécifiquement conçue pour recueillir les données de qualité de vie nécessaires ou sont extraits d'une revue systématique de la littérature. Le recours à l'avis d'experts n'est pas accepté.

Le recueil et le traitement des données de qualité de vie en vue de l'estimation d'un score d'utilité font l'objet d'une rigueur méthodologique comparable au recueil et au traitement des données d'efficacité et de tolérance.

Recommandation 17 : méthodes d'estimation des scores d'utilité dans des populations spécifiques

À partir de 16 ans, il est recommandé d'utiliser le système de mesure EQ-5D. Avant 16 ans, l'utilisation d'un système de mesure pédiatrique est recommandée. En l'absence de matrice de valorisation des préférences françaises, les matrices étrangères sont acceptées.

En cas d'état cognitif dégradé, l'utilisation du système de mesure EQ-5D via une version du questionnaire remplie par un proxy du patient est privilégiée.

CHOIX METHODOLOGIQUES POUR L'EVALUATION DES COÛTS

Recommandation 18 : évaluation des coûts

L'évaluation du coût total d'une intervention repose sur les coûts de production de cette intervention ce qui implique l'identification, la mesure et la valorisation, des ressources consommées.

Le périmètre des postes de coût évalués dépend de la perspective adoptée.

Dans une perspective collective, toutes les ressources entrant dans la production de la prise en charge globale du patient sont considérées. Elles recouvrent les sphères domestique (p.ex. soins informels), sanitaire (p.ex. séjours, actes, produits de santé) et médico-sociale (p.ex. séjours, services à la personne).

Dans la perspective du système de santé, les ressources considérées sont celles qui concourent à la production de la prise en charge sanitaire (séjours, actes, produits de santé).

Seuls les coûts directs sont pris en compte dans l'analyse de référence.

Une analyse des coûts indirects peut être présentée en analyse complémentaire.

Recommandation 19 : méthode d'évaluation des coûts directs

L'évaluation des coûts directs repose sur trois étapes : l'identification, la mesure et la valorisation des ressources associées à l'intervention.

Toutes les ressources associées à l'intervention sont identifiées sur l'horizon temporel retenu. L'impossibilité de prendre en compte une ressource est dûment argumentée.

Les quantités de ressources consommées sont mesurées selon une méthodologie adaptée et de sources clairement référencées et validées.

La valorisation des ressources repose sur leurs coûts unitaires de production en France. Lorsque la valorisation par le coût de production n'est pas possible, les tarifs français peuvent être utilisés

Recommandation 20 : méthode d'évaluation des coûts indirects

L'impact d'une intervention sur le temps dédié à une activité professionnelle ou de loisir est mesuré en durées perdues spécifiques par catégories d'activités affectées.

Le choix de la méthode de valorisation de ces durées est laissé à l'appréciation de l'évaluateur et il est argumenté.

CHOIX METHODOLOGIQUES POUR LA MODELISATION

Recommandation 21 : principes de modélisation

L'élaboration d'un modèle se conforme à un triple impératif de justification, de validation et d'exploration de l'incertitude.

En l'absence d'une argumentation solide qui permet de justifier clairement un choix méthodologique parmi plusieurs choix crédibles possibles, il est recommandé de retenir l'option la moins favorable à l'intervention évaluée en termes de différentiel de coût ou de résultat de santé.

Recommandation 22 : choix du type de modèle et de sa structure

Le type de modélisation et la structure du modèle sont définis de manière à représenter la progression clinique et la prise en charge des patients, sans introduire plus de complexité que nécessaire.

Les caractéristiques techniques du modèle sont adaptées aux spécificités de l'évaluation (mode de progression dans le temps, degré d'hétérogénéité et d'interaction entre les individus, degré d'aléa) et respectent les recommandations en vigueur.

La structure du modèle (états, événements, liaisons) est définie de manière à capturer les coûts et les résultats de santé associés à la progression de la pathologie et aux prises en charge comparées.

Recommandation 23 : estimation de la valeur des paramètres du modèle

Les valeurs et les distributions observées des paramètres sont privilégiées pour documenter le modèle.

Lorsque la valeur d'un paramètre n'est pas observée, elle est préférentiellement estimée par un calcul *ad hoc* ou une méthode de calibration. La méthode d'estimation retenue est explicitée et argumentée.

L'incertitude associée à l'estimation de la valeur des paramètres du modèle est explorée et quantifiée.

Lorsqu'une technique d'extrapolation est appliquée, toutes les hypothèses sont explicitées et argumentées, en particulier celles relatives à la durée et à la quantité d'effet traitement.

Recommandation 24 : validation du modèle

La capacité du modèle à produire des simulations cohérentes et crédibles est systématiquement explorée, par la vérification technique du modèle et sa validation interne, et par une procédure de validation des résultats simulés visant à s'assurer que :

- le modèle et les résultats simulés sont intuitivement cohérents (validité apparente) ;
- les résultats simulés sont en adéquation avec des données externes et non utilisées pour paramétrer le modèle (validité externe ou prédictive) ;
- le modèle génère des résultats comparables aux résultats d'autres modèles dont la validité est reconnue (validité croisée).

Tous les écarts significatifs et toutes les incohérences sont examinés et leur origine recherchée.

Recommandation 25 : exploration de l'incertitude dans le modèle

Une exploration systématique des sources d'incertitude associées aux choix structurant de l'évaluation, aux choix de modélisation et aux estimations des paramètres du modèle, est présentée selon une méthodologie adaptée.

- Des analyses de sensibilité quantifient l'impact d'un choix structurant différent de l'analyse de référence (p.ex. perspective, horizon temporel, population d'analyse, comparateurs, taux d'actualisation).
- Des analyses de sensibilité quantifient l'impact des choix méthodologiques et des hypothèses de modélisation (p.ex. structure du modèle, sources de données, méthodes de calcul ou hypothèses pour estimer la valeur des paramètres non directement observés). L'impact des hypothèses d'extrapolation des effets de traitement est systématiquement exploré.
- L'incertitude associée à l'estimation des paramètres du modèle est systématiquement explorée en mobilisant deux approches complémentaires : une analyse de sensibilité probabiliste, fondée sur une simulation de Monte Carlo de 2nd ordre, et des analyses de sensibilité déterministes identifiant les paramètres (ou les combinaisons de paramètres) qui influencent le plus les résultats de l'évaluation.

Toutes les analyses de sensibilité présentées font l'objet d'une justification de la crédibilité des options testées, d'une interprétation de leur résultat et de leur apport à la compréhension de l'évaluation.

Lorsqu'un scénario fondamentalement différent de celui retenu en analyse de référence est proposé, la présentation des résultats comprend l'exploration complète de l'incertitude au moyen d'analyses de sensibilité déterministes et probabiliste.

PRESENTATION ET INTERPRETATION DES CONCLUSIONS

Recommandation 26 : interprétation de l'évaluation économique

Les résultats quantitatifs sont présentés et sont interprétés en cohérence avec l'objectif de l'évaluation économique.

L'évaluation de l'efficience impose que les interventions qui composent la frontière d'efficience soient identifiées et les résultats soient présentés selon la métrique du ratio différentiel coût- résultat (RDCR) ou du bénéfice net (BN)

Toute l'information économique pertinente pour éclairer la décision publique est extraite de l'évaluation.

Une discussion claire et argumentée permet d'estimer la robustesse de la conclusion de l'évaluation et de définir les conditions sous lesquelles la conclusion serait modifiée. Cette discussion repose sur une analyse critique des méthodes et des données utilisées, ainsi que sur les analyses de sensibilité réalisées.

Le degré de confiance associé aux résultats est explicité.

Recommandation 27 : présentation de l'évaluation

L'évaluation économique est présentée de façon structurée, claire et détaillée. La méthodologie est transparente et les données, ainsi que les sources mobilisées, sont clairement rapportées.

Pour chacune des interventions, les valeurs non actualisées pour chaque grande composante de coût et de résultat de santé sont présentées. Les coûts totaux et les résultats de santé obtenus sur le critère principal sont ensuite calculés et actualisés.

Cadre de référence HAS

L'analyse de référence*, composée d'une analyse principale* et d'une exploration complète de l'incertitude, repose sur les choix méthodologiques définissant le cadre de référence de la HAS.

	Les options méthodologiques retenues sont de la responsabilité de l'auteur, qui argumente son choix.
Objectif	Dans le cadre des missions de la HAS, l'objectif d'une évaluation économique est d'éclairer la décision publique d'allocation de ressources collectives, en documentant notamment le critère d'efficience.
La méthode d'évaluation	Analyse coût-efficacité ou coût-utilité en fonction de la nature des effets des interventions sur la santé et de la disponibilité des données. – ACE si la qualité de vie n'est pas une conséquence importante. – ACU si la qualité de vie est une conséquence importante.
La perspective	Perspective collective ou, à défaut, perspective restreinte au système de santé. – Population dont la santé est affectée (identification et mesure des effets sur la santé) et population générale (valorisation des préférences sur la santé) – Ensemble des ressources qui concourent à la production de la prise en charge, indépendamment de leur source de financement.
La population d'analyse	Ensemble des individus concernés par l'intervention évaluée, directement ou de manière induite.
Les interventions à comparer	Toutes les options dans la population d'analyse sont identifiées. La sélection des interventions comparées est dûment argumentée.
L'horizon temporel	Le choix d'un horizon temporel sur la vie entière ou sur une durée déterminée relève d'un arbitrage entre l'information produite et l'incertitude générée par l'extrapolation dans le temps.
L'actualisation	Actualisation au-delà de 12 mois selon le taux d'actualisation public en vigueur au moment de l'évaluation (fixé à 2,5 % au moment de l'édition de ce guide). Le taux d'actualisation décroît après 30 ans jusqu'à 1,5%.
Critère de résultat de santé	ACE : durée de vie (indicateur : années de vie sur la mortalité toutes causes).
	ACU : durée de vie ajustée sur la qualité (indicateur : QALY)
Critère de coût	Coûts directs valorisés aux coûts de production ou, à défaut, sur leur tarif/prix.
Conclusion de l'évaluation	En matière d'efficience, les résultats présentés sont l'identification des interventions sur la frontière d'efficience et l'estimation des RDCR ou des BN sur la frontière d'efficience. Exploration de l'incertitude par des approches déterministes et probabilistes
	Analyse des transferts de dépenses entre financeurs
Analyse critique de l'évaluation	Analyse de la validité de la méthode et de l'incertitude sur les résultats
	Discussion des conclusions et des limites de l'évaluation

Préambule

Dans le domaine de la santé, l'évaluation économique apporte un éclairage indispensable au décideur public dans la recherche du meilleur équilibre entre amélioration de l'état de santé des personnes, équité d'accès aux soins, qualité de l'offre de soins, capacité à intégrer l'innovation et maîtrise des dépenses financées par la solidarité nationale. Le champ des interventions ou actions concernées est large : un produit ou service de santé, un programme ou une stratégie de santé à visée diagnostique, curative ou préventive, l'édiction de recommandations, la négociation du prix d'un bien de santé, etc.

Dès 2008, la Haute Autorité de Santé a intégré des études d'évaluation économique dans son programme de travail. L'élargissement de la mission de la HAS, et de la CEESP en son sein, en matière d'évaluation économique par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2012 a permis d'entériner la place de l'efficience dans l'aide à la décision publique. Dans son premier rapport de prospective (2018), la HAS a souligné combien l'évolution des conditions d'émergence des innovations ne faisait qu'étayer la nécessité de renforcer encore la pratique et la qualité de l'évaluation économique (Haute Autorité de Santé 2018).

La Haute Autorité de Santé accorde un intérêt primordial à l'évaluation du critère d'efficience.

Les deux principales approches mises en œuvre et promues par la HAS en matière économique sont l'évaluation économique et l'analyse d'impact budgétaire (AIB).

Complémentaires, ces deux analyses ne répondent pas aux mêmes objectifs.

L'évaluation économique met en regard l'estimation des coûts nécessaires à la mise en œuvre d'une intervention et celle des effets sanitaires attendus ou constatés, comparativement à ceux d'options médicalement pertinentes, tout en explorant l'incertitude associée à ces estimations.

L'analyse d'impact budgétaire, quant à elle, estime les conséquences financières annuelles de l'adoption d'une intervention. La question de la soutenabilité de la dépense pour l'assurance maladie n'a de pertinence que lorsque l'intérêt économique de l'intervention pour la collectivité a été démontré.

La rédaction des recommandations de cette version révisée du guide méthodologique témoigne de la volonté de la HAS de fonder l'évaluation économique sur le critère de l'efficience. Ceci se traduit par l'importance donnée aux modalités de construction d'une frontière d'efficience et d'estimation d'un ratio différentiel coût-résultat (RDCR) ou d'un bénéfice net incrémental (BNI).

La qualité méthodologique de toute évaluation est un préalable pour aider à la décision.

Une évaluation de bonne qualité méthodologique ne se suffit pas à elle-même. Ses résultats quantitatifs doivent être discutés et interprétés, qu'il existe ou non une ou des valeurs de référence afin, d'une part, de définir précisément la nature de l'information produite et, d'autre part, d'en dessiner les limites.

L'exploration approfondie de l'incertitude, à laquelle toute estimation est soumise en raison de ses hypothèses et des données sur lesquelles elle repose, est indispensable à la bonne qualité méthodologique d'une évaluation économique. Les sources d'incertitude sont diverses, liées aux hypothèses retenues dans la modélisation, à l'incomplétude des données, etc. Techniquement, les analyses de sensibilité permettent de quantifier l'incertitude et de mieux comprendre ses origines et ses conséquences. Parties intégrantes du résultat de l'évaluation, l'évaluateur se doit d'en interpréter les apports en discutant, notamment, la portée exploratoire ou démonstrative des résultats et des conclusions de l'évaluation.

La Haute Autorité de Santé incite à exploiter tous les apports informationnels de l'évaluation économique.

Si le principal objectif de l'évaluation, promu par la HAS, est l'estimation de l'efficience, l'évaluation économique apporte également d'autres informations économiques importantes dont le décideur public va pouvoir se saisir. Par exemple, elle permet d'estimer le coût nécessaire pour produire une unité de gain de santé supplémentaire en substituant une intervention à une autre, qui n'est pas nécessairement le comparateur retenu pour l'évaluation de l'efficience.

Ainsi, lorsque l'évaluation économique se heurte à des difficultés rendant impossible la construction d'une frontière d'efficience (p.ex. non-exhaustivité des options comparées), cela invalide la démonstration de l'efficience mais cela n'invalide pas tous les autres apports informationnels de l'évaluation.

Il est primordial d'extraire de l'évaluation toute l'information économique pertinente pour éclairer la décision publique.

La mise en œuvre des recommandations méthodologiques de la HAS reste *in fine* de la responsabilité de l'évaluateur.

L'objectif de ce guide méthodologique est de préciser les principes méthodologiques adoptés par la HAS pour la réalisation et l'analyse d'une évaluation économique en vue d'estimer l'efficience d'une intervention, définie comme un produit, un service ou un programme de santé.

L'application des principes proposés dans le guide ne se limite pas au champ règlementaire des avis relatifs aux produits de santé. Il s'agit de principes généraux qui s'appliquent quel que soit le contexte de l'évaluation économique, et dont beaucoup sont en vigueur dans d'autres pays. Leur mise en œuvre s'inscrit dans une pratique alliant, de façon argumentée, rigueur scientifique et pragmatisme. En cela, toute évaluation est de la responsabilité de son auteur et l'argumentation de ses choix méthodologiques est donc fondamentale.

Conformément à cette position, la HAS n'a pas souhaité produire un manuel technique, ou décliner ses recommandations en arbres de décision méthodologiques.

Le guide méthodologique de la HAS vise une amélioration méthodologique mais aussi interprétative des évaluations économiques, en appelant leurs auteurs à définir un objectif clair, à avoir une réflexion sur les choix structurant et les choix techniques réalisés, mais surtout à avoir une interprétation approfondie de tous les résultats produits dans le but d'éclairer la décision publique.

Principales modifications par rapport à la version précédente

Améliorer l'interprétation des résultats et de l'incertitude pour favoriser l'utilisation des résultats des évaluations économiques dans la décision publique.

- Ajout d'une recommandation sur la définition de l'objectif de l'évaluation
- Explicitation des spécificités liées au critère d'efficience, en particulier concernant la sélection des comparateurs
- Recommandation en faveur des choix conservateurs en l'absence d'argumentation solide
- Incitation à interpréter les résultats obtenus lors de l'exploration de l'incertitude
- Incitation à interpréter les résultats en cohérence avec l'objectif de l'évaluation

Préciser des points techniques pour améliorer la qualité des évaluations.

- Introduction d'une nouvelle partie consacrée à l'évaluation de l'efficacité comparative et de la tolérance (7 nouvelles recommandations)
- Actualisation des fiches techniques, en particulier les fiches consacrées à la valorisation des coûts
- Précision des éléments qui conduisent au choix de la méthode d'évaluation (nature des conséquences attendues et disponibilité des données)
- Précision des perspectives (collective et système de santé)
- Précision de l'arbitrage qui fonde le choix de l'horizon temporel (information produite à long terme vs incertitude de l'extrapolation dans le temps)
- Précision sur le recours aux critères prédictifs de la survie
- Précision sur l'évaluation des scores d'utilité en pédiatrie, état cognitif dégradé, événements rares
- Mise en exergue de la justification, de la validation et de l'exploration de l'incertitude dans le processus de modélisation
- Précision sur l'étape d'extrapolation des données avec l'importance d'expliciter et de justifier les hypothèses sous-jacentes.

Mettre à jour les méthodes pour être à jour des connaissances scientifiques.

- Mise à jour du taux d'actualisation en vigueur (Commissariat général à la stratégie et à la prospective, 2013)
- Mise à jour de la méthode recommandée pour estimer les scores d'utilité (Andrade, Ludwig, & Goni, 2020)
- Mise à jour de la métrique d'estimation de l'efficience en adoptant le critère du bénéfice net (BN) comme alternative au critère du ratio différentiel coût-résultat (RDCR)

1. Choix méthodologiques structurant de l'évaluation

1.1. Objectif de l'évaluation

Recommandation 1

Le contexte est précisé (contexte clinique, contexte réglementaire, impacts attendus ou constatés).

L'objectif de l'évaluation économique est clairement énoncé et justifié au regard de ce contexte.

Dans le cadre des missions de la HAS, l'objectif d'une évaluation économique est en priorité d'éclairer la décision publique d'allocation de ressources collectives, en documentant notamment le critère d'efficience.

L'objectif générique d'une évaluation économique est de mettre en regard les différentiels de coût et de résultat de santé d'une intervention par rapport à une ou plusieurs interventions concurrentes définies en fonction de la question d'évaluation posée.

Dans le cadre des missions de la HAS, l'objectif d'une évaluation économique est en priorité d'éclairer la décision publique d'allocation de ressources collectives, en documentant notamment le critère d'efficience.

Répondre à cet objectif nécessite, d'une part, d'identifier les options qui offrent la meilleure combinaison des facteurs de production et constituent la frontière d'efficience (efficience technique*) et, d'autre part, d'identifier les options qui permettent une allocation optimale des richesses disponibles (efficience allocative*).

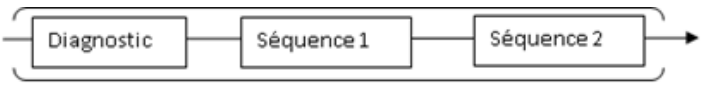
Le type de méthode à appliquer dépend du contexte de l'évaluation. Ce contexte est précisé et les questions qu'il soulève, en matière économique, et plus précisément en matière d'efficience, sont explicitées afin de définir l'objectif de l'évaluation.

Le choix de la méthode d'évaluation dépend notamment des impacts attendus ou constatés, du contexte clinique de l'intervention évaluée et du contexte réglementaire de l'évaluation. Ces trois points font l'objet d'une attention particulière dans la présentation de l'objectif.

Contexte clinique : notion de stratégie de santé

L'intervention évaluée trouve sa place dans une stratégie de santé, entendue ici comme un ensemble coordonné de séquences d'intervention. L'objectif précise si l'évaluation porte sur l'ensemble des séquences ou sur une (ou plusieurs) séquence(s).

Figure 1. Exemple de stratégie de santé



La stratégie de santé et la place de l'intervention évaluée dans cette stratégie sont détaillées et concourent à préciser l'objectif de l'évaluation. Les deux éléments ci-dessous sont à prendre en compte.

- L'intervention évaluée vient en complément ou en substitution d'autres interventions existantes.
- L'intervention évaluée modifie la stratégie de santé (p. ex. impact sur plusieurs lignes de traitement) ou son impact est circonscrit à la séquence dans laquelle elle s'insère.

Contexte réglementaire : spécificité d'une évaluation produite dans le cadre de l'article R. 161-71-3 du Code de la sécurité sociale

Dans ce contexte spécifique, l'objectif principal de l'évaluation est d'évaluer l'efficience attendue ou constatée du produit de santé ou de la technologie dans l'indication concernée, sur la base des connaissances disponibles au moment de la demande, afin d'éclairer la revendication d'un prix.

Dans les cas de demande d'inscription d'un nouveau produit (primo-inscription) ou d'extension d'indication d'un produit existant dans une nouvelle aire thérapeutique, seul l'objectif principal énoncé plus haut est attendu pour l'évaluation.

Dans le cas de demande de renouvellement d'inscription, ou d'extension d'indication dans une même aire thérapeutique[1], un deuxième objectif est défini pour l'évaluation afin d'éclairer la demande d'un maintien ou d'une modification du prix existant.

L'objectif est alors de justifier, sur le critère d'efficience, la revendication du maintien ou de la révision du prix, au regard de l'évolution des connaissances depuis la primo-inscription ou l'évaluation précédente. Le recueil de données de bonne qualité est attendu afin de documenter cette évolution (données de suivi d'essai, données en vie réelle), notamment les données demandées par la HAS lors de la précédente évaluation. Cette justification repose sur la production d'une évaluation quantitative ou, à défaut, sur une discussion étayée.

- Cas des réinscriptions : présenter et analyser systématiquement les éléments permettant de confirmer l'efficience attendue lors de la première inscription au prix facial négocié.
- Cas des extensions d'indication dans la même aire thérapeutique (cf. changement de ligne ou nouvelle population cible*) : présenter et analyser systématiquement les éléments permettant de documenter l'impact en matière d'efficience de l'extension d'indication dans l'aire thérapeutique (p.ex. efficience du produit en 1re ligne par rapport à l'indication antérieure de 2e ligne).

Impacts attendus ou constatés

Lorsque les impacts sur la santé ou les coûts ne sont pas les seuls effets revendiqués d'une intervention, il est nécessaire d'identifier, de décrire, voire d'évaluer, ces autres impacts[2].

L'évaluation de ces impacts fait l'objet d'une analyse complémentaire* à l'analyse de référence*, selon une méthodologie adaptée.

1.2. Choix de la méthode d'évaluation

Recommandation 2

L'analyse de référence retient l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-efficacité comme méthodes d'évaluation économique. Le choix de la méthode dépend, en premier lieu, de la nature des conséquences sur la santé, attendues ou constatées, de l'intervention évaluée.

- Si la qualité de vie liée à la santé n'est pas une conséquence importante, l'analyse de référence est de type coût-efficacité et le résultat de santé évalué est la durée de vie.
- Si la qualité de vie liée à la santé est une conséquence importante, l'analyse de référence est de type coût-utilité et le résultat de santé évalué est la durée de vie pondérée par une mesure de la

[1] Il s'agit par exemple d'un produit de 2e ligne revendiquant une indication en 1re ligne, ou d'un produit revendiquant une extension d'indication sur une population plus large dans la même pathologie.

[2] Au moment de la publication de ce guide, un guide méthodologique est en cours de réalisation sur la prise en compte dans l'évaluation des technologies de santé de leur impact organisationnel.

qualité de vie. L'analyse coût-utilité est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité fondée sur l'évaluation de la durée de vie.

Le choix de la méthode dépend, en second lieu, de la disponibilité des données.

Les deux méthodes retenues par la HAS sont l'analyse coût-efficacité et l'analyse coût-utilité.

Le choix de la méthode d'analyse coût-résultat* (ACR) dépend en premier lieu de la nature des conséquences sur la santé de l'intervention évaluée.

- Si la qualité de vie liée à la santé* n'est pas une conséquence importante de l'intervention[3], l'analyse de référence* est de type coût-efficacité* (ACE) et le résultat de santé évalué est la durée de vie (cf. page 27, Critère de résultat de santé dans les analyses coût-efficacité).
- Si la qualité de vie liée à la santé* est une conséquence importante, l'analyse de référence* est de type coût-utilité (ACU) et le résultat de santé évalué est la durée de vie pondérée par une mesure de la qualité de vie (cf. page 28, Critère de résultat de santé dans les analyses coût-utilité). L'analyse coût-utilité* est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité*.

En second lieu, l'évaluateur détermine si les données nécessaires au choix et à la mise en œuvre de la méthode recommandée conformément aux exigences méthodologiques (cf. page 27, Choix méthodologiques pour l'évaluation des résultats de santé), sont disponibles et, dans le cas contraire, s'il est possible de produire ces données à un coût et dans un délai raisonnables.

L'analyse coût-bénéfice n'est pas recommandée en analyse de référence.

L'analyse coût-bénéfice* (ACB) est l'approche la plus adaptée pour évaluer l'allocation des ressources collectives, dans la mesure où elle permet d'apprécier la valeur ajoutée sociale d'une dépense publique. Néanmoins, les méthodes pour mettre en œuvre ce type d'analyse, notamment dans le domaine de la santé, sont très débattues. En l'état actuel de ce débat, la HAS ne souhaite pas privilégier une telle analyse dans l'exercice de ses missions, d'autant que la rareté des évaluations coût-bénéfice en santé, en comparaison avec les ACU et ACE, limite la comparabilité des études. Pour autant, une ACB réalisée selon les standards méthodologiques peut être présentée en analyse complémentaire* (Drummond et al. 2015) (Johannesson et al. 1996) (Nocera, Telser et Bonato 2003).

D'autres formes d'analyses que celles de l'efficience, peuvent être mobilisées pour aider à la décision en santé.

D'autres approches économiques peuvent être mobilisées pour aider à la décision, en particulier lorsque la question d'évaluation est plus large que la seule mesure de l'efficience.

Analyse coût-conséquence

L'analyse coût-conséquence* (ACC) est une forme d'analyse coût-résultat qui permet de comparer des interventions sur plusieurs dimensions sans recours à une mesure agrégée (Drummond, Sculpher et Torrance 2005) (Brazier, Ratcliffe, et al. 2017). Les coûts et les autres critères d'évaluation des interventions comparées sont présentés séparément de façon détaillée.

[3] Il est de la responsabilité de l'évaluateur d'exposer les raisons pour lesquelles il juge que la qualité de la vie liée à la santé est, ou non, à prendre en compte dans le critère de résultat principal, sur la base d'une revendication d'impact sur la qualité de vie.

Ce type d'analyse est adapté lorsqu'il s'agit de rendre compte, de manière fine et détaillée, des impacts de natures multiples d'une intervention complexe, par exemple dans le cadre d'une évaluation de santé publique. L'éventail des impacts attendus pouvant être pris en compte est alors aussi large que nécessaire : effets sur la santé (événements évités, amélioration d'un critère biologique ou radiologique, taux de réponse, etc.), satisfaction des patients ou des professionnels, bien-être des aidants, réduction des inégalités au sein de la population, ou toute autre considération pertinente. Chaque impact est évalué selon une méthodologie adaptée, dont le choix est argumenté.

Dans la mesure où elle ne permet pas d'évaluer le coût d'opportunité* d'une intervention, l'ACC n'est pas adaptée lorsque l'objectif de l'évaluation économique est l'estimation de l'efficience.

Analyse de décision multicritère

L'analyse de décision multicritère (MCDA, *Multiple Criteria Decision Analysis*) est une approche d'aide à la décision, adaptée à des contextes décisionnels complexes, caractérisés par des objectifs multiples potentiellement concurrents. L'analyse de décision multicritère renvoie à un ensemble de techniques visant à documenter, de manière structurée et explicite, des délibérations sur la base de critères multiples explicitement définis (Thokala, Devlin et Marsh 2016) (Josselin et Le Maux 2017) (Zawodnik et Niewada 2018), par exemple dans le cadre de l'évaluation globale d'un programme de santé ou d'une technologie de santé (cf. *full health technology assessment*).

La question d'évaluation couverte par ce type d'analyse est donc plus large que celle de l'évaluation économique traitée dans ce guide méthodologique.

Les analyses de décision multicritères, réalisées dans le cadre d'une évaluation des technologies de santé ou d'une évaluation de santé publique, suivent les recommandations méthodologiques en vigueur au niveau international (Marsh, Ijzerman et Thokala 2016) (Muhlbacher et Kaczynski 2016) (Angelis et Kanavos 2016).

1.3. Choix de la perspective

Recommandation 3

L'analyse de référence retient une perspective collective, renvoyant à l'ensemble des personnes ou institutions affectées, que ce soit en termes d'effets sur la santé ou de coût, par la production d'une intervention dans le cadre d'une prise en charge globale. À défaut, le choix d'une perspective restreinte au système de santé dans l'analyse de référence est dûment argumenté.

Ces deux perspectives impliquent que :

- les effets sur la santé sont identifiés et mesurés du point de vue des populations affectées par l'intervention évaluée. Les résultats de santé sont valorisés du point de vue de la population générale ;
- les coûts de production de l'intervention évaluée et de ses comparateurs sont identifiés, mesurés et valorisés, indépendamment de leur source de financement.

La perspective de l'évaluation économique détermine les personnes ou institutions pour lesquelles les effets sur la santé et les coûts vont être considérés, en cohérence avec l'objectif de l'évaluation.

Dans le cadre des missions de la HAS, l'objectif d'une évaluation économique est d'éclairer la décision publique d'allocation de ressources collectives, en documentant notamment le critère d'efficience.

La perspective retenue pour documenter l'efficience est la perspective collective. Celle-ci permet de considérer les conséquences pour l'ensemble des personnes ou institutions impliquées dans la

production de la prise en charge globale, qu'ils appartiennent à la sphère domestique (les usagers et leurs aidants informels), la sphère sanitaire (les producteurs de soins) et la sphère médico-sociale (les producteurs d'aides médico-sociales[4]).

Lorsque la perspective collective ne peut être documentée dans l'analyse de référence*, le choix d'une perspective restreinte au système de santé (*health care system perspective*) est acceptable. Elle se distingue de la perspective collective, en ce qu'elle s'intéresse uniquement à la production des soins de santé[5], alors que la perspective collective s'intéresse à la production d'une prise en charge globale de la personne.

Le choix de l'une de ces deux perspectives conditionne l'évaluation des résultats de santé et des coûts.

- L'évaluation des résultats de santé identifie les effets sur la santé pertinents du point de vue des populations concernées (patients, usagers du système de soins, et aidants informels dans une perspective collective ; patients et usagers dans une perspective restreinte au système de santé). Ceux-ci sont ensuite mesurés en unités physiques (années de vie), éventuellement valorisés par des préférences. Dans ce dernier cas, les préférences considérées sont celles de la population générale (cf. page 34, Mesure et valorisation de la qualité de vie liée à la santé dans les analyses coût-utilité).
- L'évaluation des coûts identifie, mesure et valorise, toutes les ressources consommées par la production de la prise en charge, entendue au sens global dans une perspective collective ou au sens sanitaire dans une perspective restreinte au système de santé.

La perspective sociétale n'est pas recommandée dans l'analyse de référence*, dans la mesure où elle intègre la consommation de ressources qui n'entrent pas directement dans le processus de production de la prise en charge. La perspective sociétale implique par exemple de prendre en compte la valeur des pertes de production qui résultent de la maladie.

Le cas échéant, l'impossibilité de mener l'évaluation selon une perspective collective est dûment argumentée ainsi que le choix de la perspective adoptée[6].

1.4. Choix de la population d'analyse

Recommandation 4

La population d'analyse est composée de l'ensemble des individus dont la santé est affectée, de manière directe ou indirecte, par l'intervention évaluée. L'impossibilité d'intégrer dans l'analyse de référence certains individus affectés est dûment argumentée.

La démarche économique peut justifier l'analyse de sous-populations spécifiques, lorsque des différences de prise en charge impliquent des comparateurs différents ou lorsqu'une variabilité est attendue en matière d'effets sur la santé ou de coûts.

[4] Etablissements et services médico-sociaux accompagnant la dépendance, le handicap, etc.

[5] Dans la perspective du système de santé, l'aide informelle n'est plus comptabilisée comme une ressource, dès lors qu'elle est principalement consacrée aux soins à la personne (p.ex. aider le patient à manger, s'habiller), aux actes de la vie quotidienne (p.ex. faire des courses, préparer un repas) et à la surveillance du patient. Les conséquences dans la sphère médico-sociale ne sont également plus considérées.

[6] Il est rappelé que l'évaluation économique n'a pas pour seul périmètre les avis d'efficience émis par la HAS. Certaines évaluations économiques peuvent nécessiter une perspective ciblée pour répondre à un objectif spécifique, comme par exemple la perspective d'un établissement de santé, lorsqu'il s'agit de décider d'un investissement hospitalier, ou la perspective de l'assurance maladie obligatoire.

1.4.1. Spécification de la population d'analyse

La population d'analyse* est l'ensemble des individus dont la santé est affectée par l'intervention évaluée, de manière directe (p.ex. personnes malades, population vaccinée, population cible d'un dépistage) ou indirecte (p.ex. population générale dans les cas de vaccination, aidants).

Les individus dont la santé est directement affectée par l'intervention évaluée font systématiquement partie de la population étudiée dans l'analyse de référence*.

Lorsque l'intervention évaluée a des conséquences sur la santé d'autres individus, la population d'analyse* peut être élargie à ces derniers. Citons à titre d'exemples, l'impact sur la santé des aidants, la protection des personnes non vaccinées ou l'effet négatif des antibiothérapies en cas de développement des résistances aux antibiotiques.

L'impossibilité d'intégrer dans l'évaluation certains individus dont la santé est susceptible d'être affectée par l'intervention évaluée est dûment argumentée.

Spécificité d'une évaluation produite dans le cadre de l'article R. 161-71-3 du Code de la sécurité sociale

Dans le cadre spécifique des avis de la CEESP relatifs aux produits de santé, la population d'analyse* est définie par l'article R. 161-71-3 du Code de la sécurité sociale, qui précise que la CEESP « émet un avis sur l'efficience prévisible ou constatée de la prise en charge par l'assurance maladie du produit de santé ou de la technologie ». La population d'analyse* dans ces avis correspond à la population de l'indication sur laquelle la Commission de la transparence (CT) ou la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) émet un avis de remboursement par l'Assurance maladie.

1.4.2. Identification de sous-populations d'analyse

L'évaluation économique nécessite de définir des sous-populations particulières si une hétérogénéité des effets de santé[7] ou des coûts est attendue, ou si les comparateurs diffèrent dans certaines sous-populations.

Lorsque la population a été séparée en sous-populations du fait de l'hétérogénéité des effets de santé attendus, l'analyse du différentiel de résultat de santé pour chaque sous-population repose sur des essais contrôlés randomisés ou d'autres types d'études qui comprennent une analyse avec ces sous-groupes dans leur protocole. Une analyse exploratoire peut être réalisée sur la base de données d'un niveau de preuve inférieur.

Lorsque l'analyse de certaines sous-populations est requise pour d'autres raisons (p.ex. coûts ou comparateurs différents), alors qu'il n'existe pas d'essai ayant démontré une hétérogénéité d'effets sur la santé entre ces sous-populations, une hypothèse d'invariance de l'effet sur la santé de l'intervention évaluée est posée. L'effet traitement appliqué dans chaque sous-population est l'effet évalué sur la population plus large incluse dans les essais cliniques. Cette hypothèse fait l'objet d'une analyse de sensibilité.

[7] Sur le plan clinique, la pertinence des analyses en sous-groupes est soutenue par la vraisemblance de la variation de l'effet traitement pour le sous-groupe d'intérêt par rapport à la population totale de l'essai (à partir d'arguments pharmacologiques, biologiques et cliniques).

Spécificité d'une évaluation produite dans le cadre de l'article R. 161-71-3 du Code de la sécurité sociale

Dans le cadre spécifique des avis de la CEESP relatifs aux produits de santé, l'efficience du produit est évaluée pour chacune des sous-populations d'analyse correspondant à chacun des niveaux d'ASMR revendiqués.

1.5. Choix des interventions à comparer

Recommandation 5

L'analyse de référence identifie toutes les interventions cliniquement pertinentes dans la population d'analyse.

Les arguments pour inclure ou exclure une intervention dans l'analyse de référence sont explicités.

L'interprétation des résultats de l'évaluation tient compte du degré d'exhaustivité des comparateurs retenus. Considérant qu'évaluer l'efficience implique de prendre en compte l'ensemble des comparateurs, le risque d'exclure une intervention susceptible d'être située sur la frontière d'efficience et ses conséquences sont discutés.

Toutes les interventions sont identifiées.

L'analyse de référence* identifie toutes les interventions cliniquement pertinentes pour la population d'analyse[8]. Il peut s'agir d'interventions de différentes natures : traitement médicamenteux, dispositif médical, chirurgie, soin palliatif, abstention thérapeutique, prévention, thérapeutique non médicamenteuse, etc.

Lorsque certaines interventions sont spécifiques à une sous-population, les résultats sont estimés par sous-populations, en analyse de référence ou en analyse complémentaire si les données par sous-population sont exploratoires. La possibilité d'interpréter un résultat estimé sur la population d'analyse en termes d'efficience est discutée[9].

L'exclusion d'une intervention est argumentée.

L'efficience d'une intervention ne peut être estimée que si l'évaluation intègre toutes les interventions pertinentes, puisque l'omission d'une intervention est susceptible de modifier la frontière d'efficience*, voire l'estimation du RDCR s'il s'agit de l'intervention qui précède l'intervention évaluée sur la frontière d'efficience*. L'interprétation des résultats de l'évaluation dépend donc des interventions incluses dans l'analyse de référence*. Cela implique deux points.

- L'évaluateur justifie, parmi les interventions pertinentes identifiées, celles qu'il retient et celles qu'il exclut de l'évaluation.
- L'impact des exclusions sur l'interprétation des résultats de l'évaluation en termes d'efficience est discuté, en particulier, le risque d'exclure une intervention susceptible d'être située sur la frontière d'efficience et ses conséquences.

[8] Dans le cas spécifique d'une évaluation intégrée à un essai clinique (*piggy-back study**), l'évaluation économique mesure un différentiel de coût et un différentiel d'efficacité entre les interventions incluses dans l'essai. Les résultats ne sont généralement pas interprétables en termes d'efficience, si les options étudiées ne sont pas exhaustives de la prise en charge.

[9] En particulier, il est nécessaire que le comparateur sur lequel repose l'estimation du RDCR (option précédente sur la frontière d'efficience) soit identique pour les différentes sous-populations composant la population d'analyse. Si le RDCR n'est pas interprétable en termes d'efficience, l'information économique disponible est présentée en termes de différentiels de coûts et de rés ultats de santé.

La sélection des interventions retenues pour l'analyse de référence* se fonde en premier lieu sur les recommandations de bonnes pratiques produites et publiées par des institutions scientifiques dans des conditions excluant les conflits d'intérêt.

- Font partie des comparateurs, les interventions qui disposent de données cliniques publiées et, pour les produits de santé, d'un prix ou d'une indemnité maximale publiés. Les médicaments en cours d'évaluation par l'EMA, qui répondent à ces conditions, sont inclus s'ils font l'objet d'une ATU, d'un dispositif post-ATU, ou d'une procédure de dépôt anticipée auprès de la HAS.
- L'inclusion d'interventions non recommandées ou l'exclusion d'interventions recommandées repose sur une argumentation détaillée, au cas par cas (p.ex. spécificité du contexte, disponibilité des données, etc.). L'intérêt d'envisager des options, telles que des options thérapeutiques non médicamenteuses ou l'abstention thérapeutique, est rappelé.
- La faible utilisation d'une intervention n'est pas un argument suffisant pour justifier de son exclusion de l'analyse, si elle est médicalement pertinente (p.ex. intervention émergente ; intervention ancienne). Rien ne permet de considérer *a priori* qu'une intervention peu utilisée en pratique courante n'est pas sur la frontière d'efficience*.
- Les médicaments utilisés hors autorisation de mise sur le marché (AMM) sont retenus dans l'analyse de référence* s'ils sont couramment utilisés en pratique réelle. Ceci ne valide en aucun cas un détournement d'utilisation, mais rend compte d'une pratique. Celle-ci peut recouvrir des situations très différentes, telles qu'une stratégie industrielle, une situation d'impasse thérapeutique, ou des publications scientifiques suggérant son intérêt.

La sélection des comparateurs se fonde en second lieu sur un arbitrage explicite et argumenté entre l'information générée par la prise en compte d'un comparateur et les biais associés aux données disponibles. L'impact de l'exclusion d'un comparateur est testé en analyse de sensibilité.

L'analyse de référence est ancrée dans le temps.

Toute modification de la stratégie de santé rend caduque l'évaluation antérieure de l'efficience, en particulier l'arrivée sur le marché d'un nouveau comparateur.

L'évaluation tient compte de l'évolution des caractéristiques des technologies au cours du temps (performance, coût, etc.). Dans le cas où l'introduction d'une intervention entraîne le retrait d'une autre intervention (p.ex. modification de la procédure vaccinale, nouvelle version d'un dispositif médical[10] ou d'un vaccin, stratégie industrielle de développement), l'intervention remplacée est incluse dans l'analyse afin de porter à la connaissance du décideur toutes les conséquences de la substitution.

L'anticipation de l'évolution des pratiques, associée par exemple au phénomène d'apprentissage, est également à discuter.

[10] En l'absence de données spécifiques au dispositif faisant l'objet de la demande et lorsque les modifications sont de nature incrémentale, l'extrapolation des données disponibles pour les versions antérieures est acceptée, sous réserve que le caractère incrémental des modifications soit documenté. L'impact de cette hypothèse sur l'efficacité relative du dispositif et ses effets indésirables est testé en analyse de sensibilité.

1.6. Choix de l'horizon temporel

Recommandation 6

L'horizon temporel de l'évaluation est défini sur la vie entière ou sur une durée déterminée.

Le choix de l'horizon temporel relève d'un arbitrage entre l'information produite par la prise en compte des conséquences attendues ou constatées de l'intervention à long terme et l'incertitude que l'extrapolation dans le temps génère. Cet arbitrage est explicité et le choix est argumenté.

L'horizon temporel retenu est identique pour toutes les interventions.

L'horizon temporel* est la période de temps pendant laquelle les coûts et les effets de santé sont pris en compte dans l'évaluation. Le choix de l'horizon temporel* de l'analyse de référence* est explicité et argumenté.

Deux options sont recommandées :

- un horizon temporel vie entière*, c'est-à-dire jusqu'au décès ;
- un horizon temporel de durée déterminée* (p.ex. jusqu'à un âge défini ou sur une durée définie).

Le choix de l'horizon temporel* est argumenté, notamment, en référence à l'histoire naturelle de la maladie, à la persistance des coûts et des effets de santé associés aux interventions, à l'espérance de vie et, enfin, à la qualité des données de long terme.

Le choix de l'horizon temporel* relève principalement d'un arbitrage entre l'information produite en retenant un horizon temporel* suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat de santé et l'incertitude qu'une extrapolation temporelle génère lorsqu'elle est nécessaire. Cet arbitrage est explicité et argumenté.

- Un horizon sur la vie entière* est appliqué, si au moins une intervention a un impact sur toute la durée de la vie, que ce soit en termes de coût, de durée ou de qualité de vie, de morbidité, de déficiences ou d'incapacité (pathologie chronique, pathologie handicapante) et si l'incertitude associée à l'extrapolation sur la vie entière est acceptable. Le caractère acceptable est dûment argumenté.
- Un horizon de durée déterminée*, définie sur une période plus courte que l'espérance de vie, est adapté si des différences de coût et de résultat de santé ne sont plus observées au-delà d'une certaine période de temps ou si l'incertitude inhérente à une extrapolation des données observées sur la vie entière n'est pas acceptable.

Dans certains cas (vaccination par exemple), un horizon pluri-générationnel peut être nécessaire.

Seuls les effets sur la santé et les coûts survenant au cours de l'horizon temporel* retenu sont pris en compte dans l'évaluation. Toutes les interventions comparées sont évaluées sur le même horizon.

1.7. Méthode d'actualisation

Recommandation 7

Les coûts et les résultats de santé futurs sont actualisés afin de les ramener à leur valeur présente, dès lors que l'horizon temporel est supérieur à 12 mois.

L'analyse de référence mobilise le taux d'actualisation public en vigueur au moment de l'évaluation. À la date de la publication du guide, ce taux est fixé à 2,5% pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans. Au-delà, le taux s'abaisse progressivement jusqu'à un plancher fixé à 1,5%.

Dans l'analyse de référence, les coûts et les résultats de santé sont actualisés avec le même taux.

L'actualisation* permet de comparer les interventions à différents moments du temps, en ramenant leurs coûts et résultats de santé futurs à leur valeur présente. La nécessité d'actualiser les coûts et les résultats de santé attendus intervient dès que l'horizon temporel* est supérieur à 12 mois.

Le taux d'actualisation donne une valeur présente aux coûts et résultats de santé futurs.

En accord avec les missions de la HAS, le taux d'actualisation retenu dans l'analyse de référence* est le taux commun à toutes les décisions d'investissement public.

Ce taux a été défini, en France, par le groupe d'experts présidé par E. Quinet (Commissariat général à la stratégie et à la prospective 2013) et « traduit le prix relatif que nous attachons au présent et fixe la limite que nous sommes prêts à consentir pour l'avenir »[11]. Il est fixé à 2,5 % depuis 2013. Il s'applique à des montants exprimés en monnaie constante (hors inflation). Il a vocation à être révisé régulièrement ; le taux retenu dans l'évaluation est le taux en vigueur au moment de l'évaluation.

Le taux d'actualisation ne prend pas en compte l'incertitude afférente aux interventions, celle-ci est traitée pour elle-même.

L'actualisation suppose l'anticipation des prix relatifs des biens concernés par les interventions évaluées.*

Dans l'analyse de référence*, le prix relatif du résultat de santé[12] pour la collectivité est invariant au cours du temps. Les coûts (exprimés en unité monétaire) et les résultats de santé (exprimés dans leur propre unité de compte) sont donc actualisés au même taux.

La valeur du taux d'actualisation peut varier avec l'horizon temporel.

Lorsque l'horizon temporel* est très long, comme dans le cas d'une vaccination, le taux d'actualisation décroît à partir de 30 ans, sa décroissance est progressive et limitée par un plancher fixé à 1,5 % (Lebègue 2005).

La valeur du taux d'actualisation fait l'objet d'une analyse de sensibilité.

Des calculs de sensibilité au taux d'actualisation sont menés pour apprécier la robustesse des conclusions de l'évaluation, en testant *a minima* un taux majoré (4,5%) et un taux nul.

L'analyse de sensibilité sur le taux d'actualisation est réalisée simultanément sur les coûts et les résultats de santé.

[11] Le taux d'actualisation dépend du taux de préférence pure pour le présent, de l'élasticité de l'utilité marginale de la consommation, du taux de croissance de la consommation par tête (commissariat général du plan, 2005).

[12] Le prix relatif du résultat de santé est compris comme la valeur tutélaire de l'unité de ce bien, relative à celle de l'unité monétaire supposée constante.

2. Choix méthodologiques pour l'évaluation des résultats de santé

2.1. Principes généraux

Recommandation 8

Les conséquences à considérer dans l'évaluation économique sont les effets des interventions sur la santé dans la population d'analyse.

Les conséquences des interventions à considérer dans l'évaluation sont leurs effets sur la santé.

Certains développements de la littérature économique visent à intégrer les effets au-delà de la dimension santé[13]. En l'état actuel, ces approches ne sont pas recommandées en analyse de référence*. Elles peuvent être proposées en analyse complémentaire*.

L'analyse de référence* identifie l'ensemble des conséquences pouvant affecter la santé des individus inclus dans la population d'analyse*. Une attention particulière est apportée à l'identification et à l'analyse des effets indésirables liés à chaque intervention.

2.1.1. Critère de résultat de santé dans les analyses coût-efficacité

Recommandation 9

Si l'analyse de référence est de type coût-efficacité, le critère de résultat de santé recommandé est l'année de vie. L'indicateur de mortalité est la mortalité toutes causes.

Si les données nécessaires à la mesure en années de vie sont indisponibles, le recours à un critère prédictif de la survie attendue n'est acceptable que si la preuve du caractère prédictif de ce critère de substitution est établie et forte.

Une analyse coût-efficacité peut être conduite sur la base d'un autre critère de résultat de santé, en analyse complémentaire, en argumentant le choix du critère retenu.

Le critère de résultat de santé privilégié dans l'analyse coût-efficacité est la durée de vie.

Lorsqu'une analyse coût-efficacité* est réalisée, l'évaluation de l'efficience repose sur la durée de vie comme critère de résultat de santé dans l'analyse de référence*. L'indicateur qui permet de mesurer ce critère est le taux de mortalité toutes causes.

S'il est démontré que toutes les interventions sont équivalentes sur le critère de durée de vie, l'analyse de référence* est de type minimisation des coûts. Une analyse complémentaire* peut être présentée, à titre informatif, adoptant un autre critère de résultat de santé. Le choix de ce critère est dûment argumenté.

[13]Trois approches ont été proposées dans la littérature : l'utilisation de mesures subjectives du bien-être (Dolan et Metcalfe 2012) (P. Dolan 2013), l'utilisation d'une métrique monétaire de revenu équivalent santé qui introduit un critère d'équité (Fleurbay, Luchini et Schokkaert 2013) (Samson et al. 2018), l'utilisation d'une métrique en termes de capabilités (Lorgelly 2015).

En l'absence de données de survie, l'efficience est difficilement interprétable.

La mesure d'un effet relatif sur la durée de vie est impérative pour estimer l'efficience des interventions de santé.

Si les données nécessaires à la mesure des années de vie sont indisponibles, le recours à un critère prédictif de la survie attendue n'est acceptable que si la preuve du caractère prédictif de ce critère de substitution* est établie et forte. Le facteur de corrélation est présenté et dûment justifié. L'incertitude générée par la relation prédictive est explorée en analyse de sensibilité.

En l'absence de cette démonstration scientifique, l'analyse de référence retient l'hypothèse d'une absence de différence de survie entre l'intervention évaluée et ses comparateurs. Le cas échéant, les résultats d'une évaluation fondée sur une hypothèse de gain de survie sont présentés en analyse de scénario*.

Une analyse coût-efficacité* peut être conduite sur la base d'un autre critère de résultat de santé que la durée de vie en analyse complémentaire (p.ex. analyse sur les événements morbides). Les résultats de l'évaluation sont présentés en termes de différentiels de coûts et de résultats de santé. En l'absence d'une mesure fondée sur la survie, la construction de la frontière d'efficience permet de discuter de l'efficience technique* de l'intervention évaluée. En revanche, la magnitude du RDCR ou du BNI estimé est difficilement interprétable en termes d'efficience allocative*.

2.1.2. Critère de résultat de santé dans les analyses coût-utilité

Recommandation 10

Si l'analyse de référence est de type coût-utilité, le critère de résultat de santé recommandé est le QALY, qui permet de pondérer la durée de vie par la qualité de vie.

La qualité de vie liée à la santé est valorisée à partir des préférences pour des états de santé mesurées par des scores d'utilité.

La qualité de vie associée à la santé est valorisée par les préférences pour des états de santé

Quand la qualité de la vie liée à la santé est identifiée comme une conséquence importante de l'intervention évaluée, la durée de vie pondérée par la qualité de vie liée à la santé* est retenue comme critère de résultat de santé.

La qualité de vie liée à la santé* est mesurée par un score d'utilité, reflétant les préférences pour les différents états de santé (Weinstein, Torrance et McGuire 2009) (Drummond, Sculpher et Torrance 2005).

Le critère de résultat de santé privilégié est le QALY (quality adjusted life year).

Le nombre de QALYs obtenus par une intervention est calculé en pondérant les durées passées dans les différents états de santé caractérisant l'évolution de la maladie par les scores d'utilité associés à ces états.

La pondération des QALYs en fonction des caractéristiques individuelles des personnes concernées par l'intervention (sociodémographiques, sévérité, etc.) reste débattue. De nombreuses questions,

notamment méthodologiques et éthiques, ne sont pas résolues (Baker, Bateman et Donaldson 2010). En l'état actuel, ce type de pondération n'est pas recommandé.

2.2. Quantification de l'efficacité comparative et de la tolérance

Recommandation 11

Des données cliniques comparatives probantes sont indispensables pour réaliser une évaluation économique, en particulier lorsqu'il s'agit d'établir l'efficience d'une intervention.

2.2.1. Identification et sélection des sources de données disponibles

Recommandation 12

Toutes les sources de données cliniques pour l'intervention évaluée et ses comparateurs sont identifiées selon une méthodologie systématique et reproductible puis présentées selon les standards internationaux et les recommandations de la HAS.

Les sources de données disponibles pour documenter l'efficacité et la tolérance de chaque intervention font l'objet d'une analyse critique rigoureuse. Les sources ayant le meilleur niveau de preuve sont sélectionnées.

La transposabilité des résultats de santé expérimentaux à la pratique courante en France est discutée pour chaque source sélectionnée.

Identification des sources de données cliniques disponibles pour l'intervention évaluée et ses comparateurs

Les données disponibles sont identifiées par une revue systématique de littérature.

Les données décrivant l'efficacité clinique et la tolérance de l'intervention évaluée et de ses comparateurs, sont identifiées par une revue systématique de la littérature conçue selon les lignes directrices PRISMA-P (Moher, Shamseer et Clarke 2015) ou le Handbook Cochrane (Higgins, et al. 2019), et rapportée selon les lignes directrices PRISMA (Liberati, et al. 2009) (Gedda 2015)[14].

Le champ de la recherche documentaire concerne tous les comparateurs identifiés comme pertinents (cf. page 23, Choix des interventions à comparer).

Le niveau de preuve des études cliniques est évalué.

Le niveau de preuve d'une étude est déterminé par l'adéquation du protocole à ses objectifs (schéma d'étude, population, critère de jugement et méthode d'analyse statistique), l'existence ou non de biais importants dans sa réalisation et sa puissance statistique. La HAS a publié en 2013 une revue des systèmes d'évaluation du niveau de preuve des études scientifiques (Haute Autorité de Santé 2013), qui n'a pas remis en cause les critères définis par l'ANAES en 2000 (cf. Annexe 3, page 72).

Le niveau de preuve des données utiles à une analyse en sous-populations dépend de deux caractéristiques du protocole de l'essai : la pré-spécification des analyses en sous-groupe ; la stratification de la randomisation en fonction de ces sous-groupes, avec une puissance suffisante.

[14] Les lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses ont été élaborées en 2009 et sont en cours d'actualisation.

Les avis d'experts

Le niveau de preuve associé aux avis d'experts est faible. Le recours à des avis d'experts pour pallier l'absence ou l'insuffisance des données d'effet traitement relatif n'est pas accepté en analyse de référence.

Les avis d'expert peuvent être utilisés pour justifier la sélection des données ou pour justifier la pertinence des données ou hypothèses testées en analyse de sensibilité, à la condition que la méthode de recueil de ces avis soit explicitée (critères de sélection des experts, nombres d'experts sollicités et ayant répondu, déclarations de liens d'intérêts potentiels, méthode de recueil de leurs avis, questions posées et identification des données documentées par avis d'experts).

Pour les paramètres quantitatifs, une méthode d'élicitation formelle est privilégiée (cf. Annexe 13, page 103).

Sélection des études et présentation des résultats de santé

La sélection des études retenues pour estimer les paramètres d'efficacité clinique et de tolérance de l'intervention évaluée et de ses comparateurs repose sur l'analyse critique des études identifiées par la revue systématique de la littérature.

Lorsqu'une étude n'est pas retenue, ses conclusions sont succinctement présentées et le motif de son exclusion est explicité.

Les études retenues sont présentées de manière détaillée sous forme d'un tableau (méthodologie, résultats, principaux éléments nécessaires à leur interprétation, niveau de preuve). Les sources de variabilité de l'effet attendu, lorsqu'elles sont connues, sont documentées et décrites pour être prises en compte dans l'analyse (variables d'interactions, telles que l'âge, le sexe, la gravité de la maladie, etc.).

L'utilisation des mêmes sources est privilégiée pour estimer l'efficacité clinique et la tolérance. Lorsque les sources retenues sont différentes, une justification est requise.

La transposabilité des résultats de santé expérimentaux à la pratique courante en France est discutée pour chacune des sources sélectionnées, notamment au regard de la rigueur méthodologique des essais retenus et de l'identification des sources de biais pouvant influencer l'effet d'une intervention.

Ces différents éléments sont repris pour discuter la capacité des données disponibles à documenter les paramètres cliniques de l'évaluation.

2.2.2. Estimation de l'efficacité comparative

Recommandation 13

Les comparaisons directes dans des essais contrôlés randomisés et les méta-analyses de comparaisons directes constituent la meilleure source de preuve de l'efficacité comparative.

Si les interventions étudiées n'ont pas été comparées directement dans une même étude, une méthode de comparaison indirecte est mise en œuvre pour estimer les différentiels d'efficacité entre les interventions et une intervention dite de référence.

- Le choix de l'intervention de référence est argumenté.
- La méthode appliquée pour estimer l'effet relatif versus l'intervention de référence est homogène pour toutes les interventions.

Le choix de la méthode d'estimation de l'efficacité comparative est argumenté et la méthode est présentée de manière claire et détaillée.

- Une méta-analyse en réseau est recommandée, sous réserve de la validation des hypothèses sous-jacentes à sa faisabilité (homogénéité des populations, des protocoles et des risques de biais associés, vérification de l'hypothèse de transitivité).
- Le recours à une méthode de comparaison indirecte ajustée sur données individuelles peut être proposé s'il est argumenté.

Les hypothèses cliniques et choix méthodologiques formulés pour estimer l'efficacité comparative sont décrits, argumentés et testés en analyse de sensibilité.

Le niveau de preuve de l'efficacité comparative estimée est explicité.

Choix de l'intervention de référence

L'efficacité comparative*, ou le différentiel d'efficacité, entre les interventions est estimée par rapport à une intervention de référence.

Le choix de l'intervention de référence, ainsi que la méthode d'estimation de l'effet traitement associé à cette intervention de référence, sont argumentés (Cooper, Sutton et Achana 2015) (Dias, Welton et Sutton 2013).

L'intervention de référence est, dans la majorité des cas, l'intervention historique ou la plus utilisée dans la pratique courante. Si le choix se porte sur une autre intervention, il est argumenté et testé en analyse de sensibilité.

Méthodes d'estimation de l'efficacité comparative

La même méthode d'estimation de l'efficacité comparative est appliquée pour estimer le différentiel d'efficacité entre chacune des interventions et l'intervention de référence. Si la même méthode ne peut pas être utilisée, le choix des méthodes retenues est argumenté.

Comparaisons directes et méta-analyses de comparaisons directes

Les essais contrôlés randomisés comparant directement l'intervention évaluée avec les comparateurs pertinents et les méta-analyses de comparaisons directes constituent la meilleure source de preuve de l'efficacité comparative*.

Les données issues d'essais contrôlés randomisés sur une population représentative de la population d'analyse* sont privilégiées.

Lorsqu'il existe plusieurs études, comparant deux interventions sur les mêmes critères et selon des protocoles comparables, la synthèse des estimations des effets traitements par une méta-analyse de comparaisons directes* est nécessaire. La méta-analyse est réalisée selon les recommandations existantes (Moher, Shamseer et Clarke 2015).

Lorsqu'une étude ne peut être intégrée dans une méta-analyse de comparaisons directes en raison de l'indisponibilité des données ou d'un protocole non comparable à celui des autres études, ses résultats sont présentés et utilisés pour discuter l'incertitude de l'efficacité relative estimée en l'excluant.

Comparaisons indirectes issues de méta-analyses en réseau

S'il n'est pas possible de procéder à une comparaison directe* des interventions, ceci est explicité et une méthode de comparaisons indirectes est appliquée.

La méta-analyse en réseau* inclut toutes les interventions retenues et elle est réalisée selon les recommandations existantes (Jansen, et al. 2014) (Hutton, et al. 2015) (Cooper, Sutton et Achana 2015) (Ades, Caldwell et Reken 2012). Comme précisé dans la section « Sélection des études et présentation des résultats », la méthodologie, les caractéristiques des patients à l'inclusion et les résultats des essais inclus dans la méta-analyse en réseau* sont rapportés dans un tableau. Le niveau de preuve de chaque effet relatif évalué est précisé (Puhan, Schünemann et Murad 2014). Il est recommandé d'intégrer le plus d'information possible dans le réseau pour réduire l'incertitude des estimations, tout en veillant à conserver la cohérence du réseau et à ne pas introduire un biais susceptible de fragiliser l'analyse.

Les hypothèses cliniques et choix méthodologiques fondant cette méta-analyse sont explicités et argumentés.

- Réseau : nombre d'essais contribuant au réseau, nombre d'essais pour chaque comparaison, justification des essais exclus
- Modèle(s) statistique(s) utilisé(s) et hypothèses retenues (p.ex. hypothèse de proportionnalité des risques)
- Hypothèses : regroupement d'interventions, hypothèses d'équivalence, existence de covariables d'interaction avec l'effet traitement
- Analyse de l'hétérogénéité
- Analyses de sensibilité

Les estimations issues d'une méta-analyse en réseau* sont présentées à la fois sous forme de tableau et sous forme de graphiques tels que des *forest-plots*.

Les approches fréquentistes et bayésiennes sont acceptées (Dias, Welton et Sutton 2013) (Dias, Sutton et Welton NJ 2013) (Song, Loke et Walsh 2009). L'approche adoptée est clairement précisée. L'hétérogénéité des résultats issus des comparaisons directes* et les incohérences entre les résultats issus des comparaisons directes* et indirectes* sont discutées.

Comparaisons indirectes ajustées sur des données individuelles

Le recours à des méthodes de comparaisons indirectes ajustées sur données individuelles* (MAIC, *Matching-Adjusted Indirect Comparisons* ; STC, *Simulated Treatment Comparisons*) est possible lorsqu'une méta-analyse en réseau* n'est pas adaptée et lorsque les réseaux incluent au moins une étude avec des données individuelles.

L'impossibilité de mener une méta-analyse en réseau* est dûment argumentée. En particulier, le recours à une comparaison indirecte ajustée sur des données individuelles* peut être envisagée dans deux situations.

- Les essais retenus forment un réseau connecté, mais, d'une part, il existe une ou plusieurs variables d'interaction modifiant l'effet traitement évalué dans les études et, d'autre part, la distribution de ces variables d'interaction est différente entre les différents essais retenus (forte hétérogénéité des essais qui composent le réseau).
- Les essais retenus forment un réseau déconnecté (absence de comparateur commun ou inclusion d'un essai à un seul bras).

Ces études sont réalisées conformément aux recommandations en cours (Phillippo, Ades et Dias 2016).

La cohérence entre la pseudo-population issue de l'ajustement des données individuelles et la population d'analyse de l'évaluation est discutée.

Comparaisons issues d'études observationnelles (données de vie réelle)

La méthodologie, les caractéristiques des patients et les résultats des études observationnelles sélectionnées sont rapportés en détails (Strobe - Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology 2007).

Les techniques statistiques recommandées pour produire des données comparatives valides sont utilisées (p.ex. scores de propension) (Faria, Hernandez Alava et Manca 2015).

En particulier, les biais des études observationnelles retenues sont identifiés, quantifiés et les résultats sont ajustés.

Méthode d'estimation de l'efficacité comparative non recommandée

Les comparaisons indirectes naïves* ne sont pas acceptées pour évaluer l'effet relatif d'une intervention en analyse de référence.

Dans le cas où seules des comparaisons indirectes naïves peuvent être réalisées, l'analyse est alors exploratoire et ne permet pas de conclure sur l'efficience de l'intervention évaluée.

2.2.3. Prise en compte des effets indésirables

Recommandation 14

Le recueil et le traitement des données de tolérance font l'objet d'une rigueur méthodologique comparable au recueil et au traitement des données d'efficacité.

La fréquence et la gravité des effets indésirables sont rapportées en détails pour toutes les interventions, ainsi que leur durée et leur délai avant apparition.

Principe général

Les données de tolérance sont intégrées à l'évaluation en sélectionnant les effets indésirables susceptibles d'avoir un impact différentiel sur les coûts et les résultats de santé.

La même rigueur méthodologique est attendue pour estimer la tolérance que pour l'efficacité. Les données disponibles sont identifiées et combinées d'une manière claire, systématique et robuste, avec une description des limites associées aux données ou à la méthode d'estimation des effets indésirables (EI).

La revue systématique des sources et données est rapportée selon les recommandations et la checklist PRISMA spécifique à la description des effets indésirables (Zorzela, Loke, & Ioannidis, 2016).

Identification et sélection des effets indésirables

L'identification des événements indésirables repose sur le profil de tolérance de l'intervention évaluée et de ses comparateurs. Une synthèse des données disponibles pour chacune des interventions est présentée, permettant un état des connaissances sur les effets indésirables liés à ces interventions (tous grades confondus) et plus spécifiquement sur les effets indésirables de grade élevé ou graves liés à ces interventions.

Les critères de sélection des effets indésirables pris en compte dans l'évaluation sont clairement explicités et argumentés. En particulier, les événements indésirables liés à l'intervention évaluée et à ses comparateurs sont définis avec le même niveau de précision (ICH 2019). Les effets indésirables retenus sont précisément décrits : effets indésirables survenant de façon unique ou récurrente, effets

indésirables transitoires ou irréversibles, distribution de survenue des effets indésirables dans le temps (durée et moment de survenue), etc.

Il est important de vérifier que la méthode de sélection des effets indésirables reflète le profil de tolérance de l'intervention évaluée et de ses comparateurs en termes de fréquences rapportées dans les études, et ce de façon équilibrée entre les interventions.

Méthode d'estimation de la probabilité d'occurrence d'effets indésirables

L'hétérogénéité des sources doit être discutée et, le cas échéant, prise en compte lorsqu'elle est susceptible d'affecter l'estimation de la probabilité d'occurrence des effets indésirables des interventions. Par exemple, il peut s'agir de différences en termes de durée de suivi entre les études ou de durée d'exposition aux interventions.

Lorsque plusieurs études sont disponibles pour estimer la probabilité d'occurrence d'effets indésirables d'une intervention, le choix d'agréger ou pas toutes les données disponibles selon une méthode adéquate est discuté.

L'évaluation de l'impact des événements indésirables prend en compte la récurrence des événements. À ce titre, la fréquence estimée et retenue dans l'évaluation est la fréquence totale d'événements observée au cours de l'essai et non la fréquence de patients ayant eu au moins un événement.

2.3. Mesure et valorisation de la qualité de vie liée à la santé dans les analyses coût-utilité

2.3.1. Méthode d'estimation d'un score d'utilité

Recommandation 15

Les scores d'utilité pondérant les années de vie sont estimés à partir d'une approche multi-attribut, qui comprend le recueil des états de santé auprès des patients à l'aide d'un questionnaire générique et la valorisation de ces états de santé par les préférences de la population générale.

Parmi les systèmes de mesure disponibles, l'EQ-5D-5L est recommandé (questionnaire EQ-5D-5L et matrice de valorisation EQ-5D-5L française). La matrice de valorisation française qui prévaut au moment de l'évaluation est appliquée.

À défaut et à titre transitoire, le système de mesure EQ-5D-3L (questionnaire EQ-5D-3L et matrice de valorisation EQ-5D-3L française) est retenu.

En l'absence de score d'utilité issu d'un système EQ-5D, une approche par mapping est privilégiée, afin de se ramener à un score d'utilité EQ-5D, sous réserve qu'il existe une fonction de mapping élaborée selon les standards de qualité méthodologique et validée.

Les autres approches ne sont pas recommandées en analyse principale de l'analyse de référence (cf. questionnaire spécifique avec valorisation des préférences en population générale, méthodes du pari standard et de l'arbitrage temporel valorisant directement auprès du patient l'utilité associée à son état de santé, approche ordinale). Elles peuvent faire l'objet d'une analyse de sensibilité.

L'estimation des scores d'utilité ~~par une approche fondée sur la révélation des préférences pour un état de santé fictif via des vignettes ou~~ par une échelle visuelle analogique n'est pas acceptée, même dans le cadre d'une analyse de sensibilité *(Cf. actualisation : Recours aux études de vignettes pour l'estimation des scores d'utilité dans les évaluations économiques)*.

Les scores d'utilité sont estimés à partir d'une approche multi-attribut générique

Dans une analyse coût-utilité*, la qualité de vie associée à un état de santé est mesurée par un score d'utilité*. Les différentes approches disponibles pour estimer un score d'utilité* sont présentées dans l'encadré ci-dessous (Brazier, Ratcliffe, et al. 2017).

Encadré 1 : les différentes approches pour estimer un score d'utilité (d'après Brazier et al., 2017)

1 _ Approches multi-attributs, fondées sur les préférences en population générale

Recueil des états de santé par questionnaire auprès de la population d'analyse, puis valorisation par une fonction d'utilité multi-attribut définie sur les préférences de la population générale.

- Questionnaire générique avec valorisation par les préférences de la population générale
- Questionnaire spécifique avec valorisation par une fonction de mapping, permettant de se ramener à une mesure générique fondée sur les préférences de la population générale
- Questionnaire spécifique avec valorisation fondée sur les préférences de la population générale

2 _ Approches de révélation des préférences individuelles

- Estimation par un patient du score d'utilité attaché à son état de santé

Un patient valorise directement son état de santé par une méthode de révélation des préférences (pari standard, arbitrage temporel, échelle visuelle analogique).

- Estimation par un individu du score d'utilité attaché à un état de santé fictif

Le répondant dispose de la description d'un état de santé (cf. vignette) et le valorise par une méthode de révélation des préférences (pari standard, arbitrage temporel, échelle visuelle analogique).

3 _ Approches ordinales (méthode de choix discret, méthode de classement)

Le répondant dispose des descriptions de plusieurs états de santé qu'il compare et classe. Des modèles statistiques permettent ensuite de dériver les scores d'utilité associés aux états de santé.

Les scores d'utilité sont estimés à partir d'une approche multi-attribut générique.

Parmi les différentes approches, le recours à une approche multi-attribut, qui permet d'estimer le score d'utilité* associé à un état de santé décrit selon plusieurs attributs, est recommandé.

Afin de favoriser la comparabilité des évaluations économiques, une approche conduisant à une mesure générique des états de santé est retenue.

Les états de santé sont recueillis auprès des personnes directement concernées et leur valorisation est établie sur la base des préférences de la population générale.

Les états de santé sont recueillis auprès d'un échantillon représentatif de la population d'analyse. Lorsqu'il n'est pas possible de recueillir cette information auprès des personnes directement concernées (p.ex. jeunes enfants, pathologie mentale), un recueil auprès d'un proche ou d'un professionnel de santé peut être effectué mais il est dûment argumenté (cf. section 2.3.3, page 40).

La valorisation des états de santé par des scores d'utilité traduit les préférences de la population générale française sur ces états de santé. Le choix des préférences de la population générale repose sur l'argument que les interventions en santé sont majoritairement financées sur fonds publics en France.

Le système de mesure EQ-5D est recommandé en analyse de référence

Le recours au système de mesure EQ-5D est recommandé pour estimer les scores d'utilité

Parmi les sept principaux systèmes de mesure multi-attributs génériques disponibles[15], seuls les systèmes EQ-5D-5L (Andrade, Ludwig et Goni 2020), EQ-5D-3L (Chevalier et de Pouvourville 2013) et HUI (Le Gales, Buron et Costet 2002) disposent actuellement d'une matrice de valorisation définie sur un échantillon représentatif de la population générale française.

Afin de privilégier la cohérence de la méthodologie appliquée dans les études, le système EQ-5D est recommandé pour l'analyse principale* de l'analyse de référence*. Le système de mesure EQ-5D est composé, d'une part, d'un questionnaire générique permettant de décrire un état de santé selon 5 dimensions (mobilité, autonomie, activités courantes, douleurs/gêne, anxiété/dépression) et, d'autre part, d'une matrice de valorisation permettant d'estimer l'utilité multi-attribut de l'état de santé décrit.

- Initialement, chacune des 5 dimensions était décrite par 3 niveaux de réponse (EQ-5D-3L, Annexe 4, p.73). Depuis 2009, une nouvelle version est proposée, dans laquelle chacune des 5 dimensions est décrite par 5 niveaux de réponse, pour améliorer la sensibilité de l'instrument (EQ-5D-5L, Annexe 5, p.75).
- La matrice de valorisation française qui prévaut au moment de l'évaluation est appliquée. Au moment de la publication de ce guide, la matrice de valorisation publiée par Andrade et al. est retenue (Andrade, Ludwig et Goni 2020) à partir de 16 ans. Une analyse de sensibilité mobilisant l'algorithme mis en place par EuroQol pour valoriser l'EQ-5D-5L à partir des scores français de l'EQ-5D-3L[16] est systématiquement présentée pendant une période transitoire d'une année à compter de la date de validation par le collège du présent guide (van Hout et Janssen 2012) (EuroQol).

En l'absence d'un recueil des états de santé par un questionnaire EQ-5D-5L, le système de mesure EQ-5D-3L reste recommandé à titre transitoire.

Une approche par mapping est envisageable afin de disposer d'un score EQ-5D

Une fonction de mapping* permet de dériver un score EQ-5D, à partir d'états de santé recueillis au moyen d'un autre questionnaire que celui de EQ-5D-5L ou de l'EQ-5D-3L , mais elle augmente l'incertitude et le risque d'erreur (Brazier, Yang et Tsuchiya 2008) (Rowen, Brazier et Roberts J. 2009) (Longworth et Rowen 2011). De plus, il existe peu d'études validant de telles fonctions pour la France.

Les conditions de validité de la fonction de mapping* retenue sont discutées au regard des recommandations en cours (Longworth et Rowen 2011) (Longworth et Rowen 2013) (Wailoo, Hernandez et Manca 2016).

Le choix de la fonction de mapping* retenue est dument argumenté, notamment son application à la population simulée, au regard des caractéristiques cliniques (en particulier la sévérité) et démographiques, et en considérant la disponibilité dans l'essai des variables intégrées dans la fonction de mapping*. S'il existe plusieurs fonctions de mapping* valides, les fonctions non retenues en analyse principale* sont testées en analyse de sensibilité.

[15] Les sept instruments sont : QWB (1976), 15D score (1989), EQ-5D-3L(1995), HUI3 (2002), SF-6D (2002), AQoL-8D (2009), EQ-5D-5L (2009).

[16] Le EuroQol Group a coordonné une étude administrant les deux systèmes EQ-5D-3L et EQ-5D-5L, de manière à pouvoir développer une fonction de mapping entre la matrice de valorisation de l'EQ-5D-3L et le questionnaire descriptif de l'EQ-5D-5L. La méthodologie appliquée ainsi que la matrice de valorisation permettant d'estimer le score EQ-5D-3L à partir des questionnaires EQ-5D-5L est disponible sur le site https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/

Le centre de recherche en économie de la santé de l'université d'Oxford publie une base de données des fonctions de mapping* vers l'EQ-5D-3L, mise à jour chaque année (Dakin 2013) (HERC 2016)[17]. Au moment de la rédaction de ce guide, il n'existe pas de fonction de mapping* vers le système de mesure EQ-5D-5L.

L'incertitude générée par le paramétrage de la fonction de mapping* est intégrée dans l'analyse de sensibilité (Wailoo, Hernandez et Manca 2016).

Le recours à une autre approche n'est pas recommandé.

➔ *Pour cette partie, se référer au document « Recours aux études de vignettes pour l'estimation des scores d'utilité dans les évaluations économiques » - publié le 12/10/2026.*

Systèmes de mesure reposant sur un questionnaire spécifique avec valorisation des préférences en population générale

De nombreux systèmes de mesure reposant sur un questionnaire spécifique à une pathologie et une méthode de valorisation fondée sur les préférences en population générale ont été développés[18] (Brazier, Harper et Thomas 1998) (Brazier, Roberts et Plattas 2005) (Glied et Smith 2013), afin de répondre à la critique de manque de sensibilité des systèmes fondés sur un questionnaire générique (Brazier, Ratcliffe, et al. 2017) (Garau, Shah et Towse 2009.) (Lorgelly, Doble et Rowen 2014).

À ce jour, ces systèmes de mesure présentent des niveaux hétérogènes de validité et aucun ne dispose d'une matrice de valorisation française. Par ailleurs, l'utilisation de questionnaires spécifiques ne permet pas de comparer des interventions dans des aires thérapeutiques différentes.

Les résultats issus de ces systèmes de mesure spécifiques peuvent être intégrés dans d'une analyse de sensibilité si les données sont disponibles.

~~**Approches de révélation des préférences individuelles**~~

~~Les méthodes de révélation des préférences individuelles, traitées dans ce paragraphe, sont le pari standard (*Standard Gamble*, SG), l'arbitrage temporel (*Time Trade-Off*, TTO) et les échelles visuelles analogiques (*Visual Analog Scale*, VAS).~~

~~Deux cas de figure sont à distinguer, selon que l'on interroge le patient sur son état de santé ou un individu de la population générale sur un état de santé fictif.~~

~~Dans le premier cas, les trois méthodes citées permettent d'estimer le score d'utilité* que le patient associe à son propre état de santé. Le score d'utilité obtenu est fondé sur les préférences du patient pour la santé, et non sur celles de la population générale comme cela est recommandé plus haut.~~

~~Par ailleurs, de nombreuses publications ont montré que les scores d'utilité estimés par les méthodes du pari standard et de l'arbitrage temporel divergent pour un même état de santé, en raison de facteurs qui ne relèvent pas des préférences sur les états de santé. À ce jour, il n'existe pas d'argument décisif en faveur de l'une ou l'autre de ces deux méthodes (Brazier, Ratcliffe, et al. 2017). Ces méthodes ne sont pas recommandées en analyse principale afin de privilégier la comparabilité des études.~~

~~Les résultats issus d'une méthode de pari standard ou d'arbitrage temporel, avec estimation directe par le patient de son état de santé, peuvent être intégrées à une analyse de sensibilité, si les données sont disponibles.~~

[17] La base de données est disponible sur le site https://www.herc.ox.ac.uk/downloads/herc-database-of-mapping-studies

[18] À titre d'exemple, des questionnaires sont disponibles dans l'asthme (Revicki, Leidy, & Brennan-Diemer, 1998) (Kharroubi, 2014) (Yang, 2011), la rhinite (Revicki, Leidy, & Brennan-Diemer, 1998), les AVC (Poissant, Mayo, Wood-Dauphinee, & Clarke, 2003), les fonctions visuelles (Rentz, Kowalski, & Walt, 2014), la ménopause (Brazier, Roberts, & Plattas, 2005), la sclérose en plaqu e (Good- win, Green, & Spencer, 2015), la vessie hyperactive (Yang, Brazier, & Tsuchyia, 2009) (Kharroubi, 2014), l'incontinence urina ire (Brazier J. , 2008), le myélome multiple (Rowen, Brazier, & Young, 2011) et la radiothérapie palliative (Costa, Aaronson , & Fayers, 2014). Un instrument applicable quel que soit le cancer (QLU-C10D) est en cours de développement (King, Costa, & Aaronson, 2016) (Norman, Viney, & Aaronson, 2016).

~~Les échelles visuelles analogiques ne sont pas recommandées que ce soit en analyse principale* ou en analyse de sensibilité*, des publications ayant montré qu'elles ne constituent pas une base valide pour estimer les scores d'utilité (Torrance, Feeny et Furlong 2001) (Brazier, Ratcliffe, et al. 2017).~~

~~Dans le second cas, l'individu interrogé n'a pas expérimenté l'état de santé évalué. Il est donc nécessaire de lui décrire l'état de santé à partir de vignettes. Ces méthodes permettent d'estimer un score d'utilité* attaché à cet état de santé, fondé sur les préférences du répondant. Les méthodes de révélation des préférences (pari standard, arbitrage temps, échelle visuelle analogique) utilisées pour évaluer des états de santé fictifs décrits par des vignettes ne sont pas recommandées, que ce soit en analyse principale* ou en analyse de sensibilité*, en raison des nombreuses limites qui sont associées au recours à ces vignettes (faible qualité de la preuve, non comparabilité inter-études y.c. dans une même pathologie, absence de standardisation, non représentativité de la distribution des états de santé possibles) (Brazier, Ratcliffe, et al. 2017).~~

Approches ordinales (Méthode de choix discret, Méthode de classement)

Les méthodes ordinales permettent de révéler un ordre de préférence sur des états de santé (p.ex. Méthode de choix discret, *ranking method*, *best-worst scaling method*). Le répondant compare des états de santé décrits selon plusieurs dimensions, et les classe (métrique ordinale). Des modèles statistiques permettent ensuite de dériver des scores d'utilité associés à ces états de santé (métrique cardinale).

Initialement utilisées pour évaluer comment un individu valorise et arbitre entre les caractéristiques de programmes de santé ou pour établir la disposition à payer de programmes de santé, ces méthodes suscitent depuis quelques années un intérêt pour estimer les scores d'utilité associés à un état de santé (Ali et Ronaldson 2012) (Brazier, Rowen et Yang 2012). Pour autant, en l'absence d'une méthodologie standardisée, ces méthodes ne sont pas recommandées en analyse principale* de l'analyse de référence*.

Les résultats issus d'une méthode ordinale peuvent être intégrées dans une analyse de sensibilité, si les données sont disponibles. Dans ce cas, la présentation et l'argumentation de l'ensemble des choix méthodologiques retenus sont indispensables (Rowen, Brazier et Van Hout 2015) (Brazier, Ratcliffe, et al. 2017) (Soekhai, de Bekker-Grob et Ellis 2019).

Les conséquences sur la qualité de vie, mesurées par un instrument spécifique sans valorisation par les préférences, sont présentées en analyse complémentaire.

Les études utilisant des questionnaires de qualité de vie, spécifiques à une pathologie[19] et ne disposant pas d'une méthode de valorisation fondée sur les préférences, ne peuvent pas être mobilisées dans une analyse coût-utilité*.

Pour autant, les mesures des résultats de santé rapportés par un patient* (PROM), qui permettent de recueillir le ressenti d'un patient par rapport à son état de santé, constituent un élément d'information utile à la décision.

Ces études peuvent également permettre de discuter les scores d'utilité estimés à partir du système de mesure EQ-5D et de spécifier les analyses de sensibilité les plus pertinentes.

[19] Un questionnaire de qualité de vie est dit spécifique lorsqu'il a été élaboré et validé dans une pathologie, p.ex. : questionnaire StGeorges spécifique des insuffisances respiratoires chroniques, questionnaire KDQol spécifique de l'insuffisance chronique r énale terminale, questionnaire QOLOD spécifique de l'obésité et de ses traitements, etc. Les questionnaires cités ont fait l'objet d'une traduction et d'une validation française.

Le cas échant, ces études sont présentées en annexe de l'évaluation économique. La méthode de validation du questionnaire spécifique utilisé est décrite. Elle a fait l'objet d'au moins une publication scientifique.

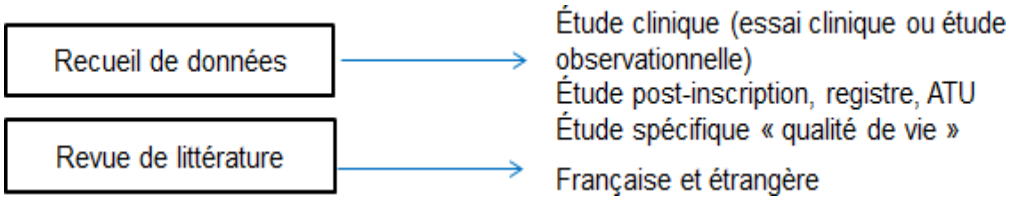
2.3.2. Sources pour documenter les scores d'utilité

Recommandation 16

Les scores d'utilité pondérant les années de vie sont issus d'une étude *ad-hoc* spécifiquement conçue pour recueillir les données de qualité de vie nécessaires ou sont extraits d'une revue systématique de la littérature. Le recours à des avis d'experts n'est pas accepté.

Le recueil et le traitement des données de qualité de vie en vue de l'estimation d'un score d'utilité font l'objet d'une rigueur méthodologique comparable au recueil et au traitement des données d'efficacité et de tolérance.

Deux sources principales sont envisageables pour documenter les scores d'utilité intégrés dans le calcul du QALY : un recueil *ad-hoc* ou une revue de la littérature.



La production de scores d'utilité dans le cadre d'une étude *ad-hoc*

La population incluse dans l'étude est représentative de la population d'analyse*. Dans le cas d'une étude multicentrique, l'hétérogénéité des échantillons entre les centres est analysée (variables démographiques, facteurs de risque cliniques, taux de complications, etc.).

Le recueil et le traitement des données qui vont permettre d'évaluer la qualité de vie font l'objet d'une rigueur méthodologique comparable à celle exigée pour le recueil et le traitement des données d'efficacité et de tolérance. Le protocole de l'étude, la réalisation du recueil des données au cours de l'étude, ainsi que leur traitement statistique, suivent les recommandations en cours (Wolowacz, Briggs et Belozeroff 2016). En particulier, la périodicité et la durée du recueil reposent sur l'évolution de la pathologie et la fréquence des événements cliniques.

Une attention particulière est apportée au traitement des données manquantes. Lorsque les données qui vont permettre d'évaluer la qualité de vie sont rapportées, les données manquantes sont décrites quantitativement et leur caractère aléatoire ou non est discuté. La méthode de correction mise en place est présentée.

Lorsque l'analyse est possible, l'estimation d'une différence minimale significative est recommandée afin d'améliorer l'interprétation des données recueillies (Walters et Brazier 2005) (Pickard, Neary et Cella 2007).

L'extraction de scores d'utilité d'une revue de littérature

Le cas échéant, les scores d'utilité sont issus d'une revue de littérature systématique réalisée selon les standards méthodologiques (Petrou, Kwon et Madan 2018). La méthode d'identification et de

sélection des études est transparente (protocole de recherche de la revue systématique de littérature, analyse de la qualité méthodologique des études, présentation du diagramme de flux).

Les études sélectionnées appliquent les méthodes d'estimation des scores d'utilité recommandées dans ce guide (cf. page 34, Méthode d'estimation d'un score d'utilité).

Le recours à une seule étude pour documenter l'ensemble des scores d'utilité est privilégié. Dans les cas où plusieurs publications sont nécessaires, les caractéristiques des études, les méthodes de recueil et les caractéristiques des populations incluses sont clairement présentées, avec une analyse de leur hétérogénéité.

Les études françaises sont privilégiées. En l'absence de publication française, le recours à des études étrangères est possible. Dans ce cas, les caractéristiques de la population de l'étude retenue sont discutées au regard des caractéristiques de la population d'analyse* française en conditions réelles d'utilisation (registres, études épidémiologiques, etc.).

Si plusieurs publications de bonne qualité méthodologique sont identifiées lors de la revue systématique pour documenter un score d'utilité*, les scores d'utilité non retenus en analyse principale* sont testés en analyse de sensibilité.

Les avis d'experts

Le recours à des avis d'experts pour pallier l'absence de données de qualité de vie ou de scores d'utilité publiés n'est pas accepté en analyse de référence*, que ce soit en analyse principale* ou en analyse de sensibilité*. Le recours à des avis d'experts peut néanmoins servir à corroborer les scores issus de méthodologies reconnues.

2.3.3. Cas présentant des difficultés méthodologiques spécifiques

Recommandation 17

À partir de 16 ans, il est recommandé d'utiliser le système de mesure EQ-5D. Avant 16 ans, l'utilisation d'un système pédiatrique est recommandée. En l'absence de matrice de valorisation des préférences françaises, les matrices étrangères sont acceptées.

En cas d'état cognitif dégradé, l'utilisation du questionnaire EQ-5D via une version remplie par un proxy du patient est privilégiée.

Pédiatrie

Plusieurs systèmes génériques de mesure ont été développés et validés chez les enfants et adolescents, mais ne bénéficient pas d'une matrice de valorisation française.

À partir de 16 ans, il est recommandé d'utiliser le système EQ-5D.

Avant 16 ans, l'utilisation de systèmes pédiatriques est recommandée. En l'absence de matrice de valorisation des préférences françaises, une matrice étrangère est acceptée.

Des données de qualité de vie spécifiques peuvent être recueillies et présentées à titre informatif, elles permettront de discuter des scores d'utilité estimés à partir du système générique retenu.

Tableau 1 : présentation des systèmes de mesure adaptés à une population pédiatrique

<table>
<tr><th>Instrument</th><th>Questionnaire</th><th>Âge</th><th>Valorisation des préférences</th></tr>
<tr><td>HUI2
HUI3</td><td>
<table>
<tr><th>Age of Subject</th><th colspan="2">Self-Administration (15Q)</th><th colspan="2">Interviewer Administration (40Q)</th></tr>
<tr><th></th><th>Self-Assessment</th><th>Proxy Assessment</th><th>Self-Assessment</th><th>Proxy Assessment</th></tr>
<tr><td>< 5 years</td><td>NR</td><td>NR</td><td>NR</td><td>NR</td></tr>
<tr><td>5–8 years</td><td>NR</td><td>Yes[1]</td><td>NR</td><td>Yes[1]</td></tr>
<tr><td>9–12 years</td><td>NR</td><td>Yes[2]</td><td>Yes[1]</td><td>Yes[2]</td></tr>
<tr><td>> 12 years</td><td>Yes[1]</td><td>Yes[2]</td><td>Yes[1]</td><td>Yes[2]</td></tr>
</table>
</td><td></td><td>HUI2 (CAN) : SG auprès de parents
HUI2 (UK) : valorisation population générale
HUI3 (France) : valorisation population générale</td></tr>
<tr><td>HSCS-PS</td><td>Adapté de HUI2 et HUI3</td><td>2,5 – 5</td><td>Pas d’algorithme publié</td></tr>
<tr><td>CHU9D
(Stevens)</td><td>Auto-questionnaire
Proxy</td><td>7-17</td><td>Valorisation UK : SG auprès d’une population générale adulte
Valorisation australienne : méthode de choix discret auprès de 11-17 ans.</td></tr>
<tr><td>EQ-5D-Y (van Reene, 2014)</td><td>
<table>
<tr><td>0-7 ans</td><td>Pour les enfants de 4 à 7 ans une version proxy peut être utilisée.</td></tr>
<tr><td>8-11 ans</td><td>EQ-5D-Y en auto-administration</td></tr>
<tr><td>12-15 ans</td><td>Le questionnaire EQ-5D-Y est recommandé, mais en fonction des besoins de l’étude, la version standard peut également être utilisée.</td></tr>
</table>
</td><td></td><td>Pas de matrice de valorisation disponible
EuroQol ne recommande pas d’utiliser la matrice adulte avant 16 ans.</td></tr>
<tr><td>EQ-5D</td><td></td><td>À partir de 16 ans</td><td>Valorisation française : TTOc et choix discret auprès d’une population générale adulte</td></tr>
<tr><td>AQoL-6D Adolescent version</td><td>Auto-questionnaire</td><td>15-17 ans</td><td>Valorisation : TTO auprès d’étudiants
Disponible pour Australie, Nouvelle Zélande, Iles Fiji, Tonga</td></tr>
<tr><td>15D</td><td rowspan="2">Auto-questionnaire
Interview
Proxy assess</td><td>À partir de 16 ans</td><td>Valorisation : Rating scale auprès d’une population générale finlandaise (non recommandée)</td></tr>
<tr><td>16D</td><td>12-15 ans</td><td>Valorisation : Rating scale auprès d’enfants 12-15 ans finlandais (non recommandée)</td></tr>
<tr><td>17D</td><td>Interview
(proxy pour les moins de 8 ans)</td><td>8-11 ans</td><td>Valorisation : Rating scale auprès de parents d’enfants 8-11 ans finlandais (non recommandée)</td></tr>
<tr><td>AHUM</td><td>Auto-questionnaire</td><td>Grands enfants et adolescents</td><td>Valorisation UK : TTO auprès d’une population générale adulte</td></tr>
</table>

État cognitif dégradé

Le système de mesure EQ-5D présente une fiabilité acceptable dans un certain nombre de pathologies communes telles que la dépression, l'anxiété et les troubles de la personnalité, mais son utilisation semble plus problématique lorsqu'il s'agit de troubles psychotiques et de troubles non psychotiques sévères et complexes (Brazier, Connell et Papaioannou 2014) (Mulhern 2014).

EuroQol[20] recommande alors le recours à une version du questionnaire EQ-5D remplie par un proxy du patient (proche ou professionnel de santé du patient).

Événements rares

Les essais sont généralement inadaptés pour estimer les scores d'utilité associés à un événement rare (p.ex. un effet indésirable ou à un événement aigu). Il est recommandé de s'assurer que les con- ditions de recueil de ces événements dans l'essai, en particulier sa périodicité, sont susceptibles de produire des données d'utilité fiables.

Lorsque la survenue d'événements rares a un impact important (fréquence différente entre les bras, coût élevé, impact sur la qualité de vie), une approche pragmatique est prévue en amont de l'essai[21].

En l'absence d'une telle étude, une revue systématique de la littérature est réalisée afin d'identifier les scores d'utilité associés à chaque événement, avec une discussion des différentiels observés entre l'essai et la littérature. Les valeurs extrêmes sont testées en analyse de sensibilité multivariée.

La méthodologie qui consiste à estimer un différentiel moyen d'utilité entre les individus ayant expérimenté l'événement et les individus ne l'ayant pas expérimenté peut être appliquée, si les données recueillies dans l'essai ne sont pas suffisamment solides pour estimer la désutilité associée à l'événement (événement très rare, chronologie du recueil inadaptée, etc.) ou si les désutilités issues de la littérature ne sont pas fiables (sources multiples, populations non comparables, etc.). Les limites de l'approche sont discutées et l'incertitude est explorée.

[20] http://www.euroqol.org/eq-5d-products/eq-5d-5l/proxy-version.html

[21] Le recueil des événements rares nécessite la mise en place de protocoles spécifiques (p.ex. étude spécifique ciblant des patients à risque de complications, périodicité plus courte de recueil des données de qualité de vie dans l'essai, recueil des données de qualité de vie pour tout contact clinique non prévu au protocole, échantillonnage de la périodicité de recueil des données).

3. Choix méthodologiques pour l'évaluation des coûts

3.1. Principes généraux

Recommandation 18

L'évaluation du coût total d'une intervention repose sur les coûts de production de cette intervention, ce qui implique l'identification, la mesure et la valorisation, des ressources consommées.

Le périmètre des postes de coût évalués dépend de la perspective adoptée.

- Dans une perspective collective, toutes les ressources entrant dans la production de la prise en charge globale du patient sont considérées. Elles recouvrent les sphères domestique (p.ex. soins informels), sanitaire (p.ex. séjours, actes, produits de santé) et médico-sociale (p.ex. séjours, services à la personne).
- Dans la perspective du système de santé, les ressources considérées sont restreintes à celles qui concourent à la production de la prise en charge sanitaire (p.ex. séjours, actes, produits de santé).

Seuls les coûts directs sont pris en compte dans l'analyse de référence.

Une analyse des coûts indirects peut être présentée en analyse complémentaire.

L'évaluation du coût total d'une intervention repose sur l'analyse des coûts de production de l'intervention, ce qui implique l'identification, la mesure et la valorisation, des ressources consommées.

La HAS distingue les coûts des ressources nécessaires à la production des interventions évaluées (coûts directs*), et les coûts des ressources rendues indisponibles du fait d'un état de santé dégradé ou d'un décès (coûts indirects*).

Dans l'analyse de référence*, que ce soit en analyse principale* ou en analyse de sensibilité*, seuls les coûts directs sont pris en compte.

Le périmètre des ressources à prendre en compte dépend de la perspective de l'évaluation.

Dans une perspective collective, toutes les ressources entrant dans la production de la prise en charge globale du patient sont identifiées, quelles que soient leurs natures (i.e. sphère domestique, sanitaire et médico-sociale) et leurs financeurs (i.e. usagers, assurances maladie obligatoires et complémentaires, aide sociale, État, établissements hospitaliers).

Dans la perspective du système de santé, seules les ressources du système de santé sont identifiées.

Coûts directs

Pour estimer les coûts directs* associés à une intervention, les ressources à prendre en compte comprennent :

- les ressources consommées par l'intervention (p.ex. les coûts d'acquisition, d'administration, ainsi que le traitement des événements indésirables liés à cette intervention) ;
- les ressources consommées par la prise en charge, et qui sont susceptibles d'être modifiées du fait de l'intervention (p.ex. soins de suivi, soins liés aux comorbidités, prise en charge par les aidants informels, traitements concomitants, soins de fin de vie).

En fonction de la perspective retenue (cf. Annexe 7, page 78), il peut s'agir :

- de la consommation de soins hospitaliers, soins ambulatoires, de biens médicaux, de transport, etc. ;
- des ressources consommées du fait d'une modification de l'organisation des soins[22] ;
- des coûts de transition nécessaires au passage de la situation qui prévaut à celle où l'intervention est implantée en routine[23] ;
- des autres ressources consommées relatives à la sphère médico-sociale et domestique (cf. perspective collective).

Coûts indirects

Bien qu'exclus de l'analyse de référence*, il peut être pertinent de présenter une analyse complémentaire* intégrant les coûts indirects*.

Les coûts indirects* renvoient aux ressources non consommées par la prise en charge du patient, mais qui sont rendues indisponibles par l'état de santé dégradé ou par le décès prématuré du patient. Les pertes de ressources considérées sont généralement les pertes de productivité, liées à une réduction totale (absentéisme) ou partielle de l'activité productive de la population d'analyse*, que cette activité soit rémunérée ou non.

3.2. Identification, mesure et valorisation des coûts directs

Recommandation 19

L'évaluation des coûts repose sur trois étapes : l'identification, la mesure et la valorisation des ressources associées à l'intervention.

Toutes les ressources associées à l'intervention sont identifiées sur l'horizon temporel retenu. L'impossibilité de prendre en compte une ressource est dûment argumentée.

Les quantités de ressources consommées sont mesurées à partir de données de bonne qualité issues d'une méthodologie adaptée et de sources clairement référencées et validées.

La valorisation des ressources repose sur leurs coûts unitaires de production en France. Lorsque la valorisation par le coût de production n'est pas possible, les tarifs français peuvent être utilisés.

L'évaluation des coûts d'une intervention résulte de l'application d'un coût unitaire (phase de valorisation) à la quantité consommée exprimée en unités physiques (phase de mesure) des ressources identifiées comme directement associées à l'intervention ou aux segments de prise en charge susceptibles d'être modifiés par l'intervention (phase d'identification).

[22] Lorsqu'une partie des coûts est liée à une organisation particulière, tout changement organisationnel prévisible est envisagé dans l'évaluation sur l'ensemble de l'horizon temporel. Il pourrait s'agir, par exemple, de la modification d'une technique chirurgicale (durée de l'intervention et des suites opératoires), du mode d'administration d'un traitement (voie orale/voie intraveineuse, fréque nce, déplacements), de l'organisation de la prise en charge sur la durée d'hospitalisation, du suivi en ambulatoire, etc.

[23] Il peut s'agir des coûts liés à la formation initiale des intervenants pour la mise en place d'une intervention, à la coexist ence de plusieurs interventions pendant la montée en charge de l'intervention nouvelle, etc.

3.2.1. Identification des ressources consommées

Toutes les ressources qui entrent dans le périmètre de l'évaluation des coûts directs sont identifiées de manière exhaustive, sur l'ensemble de l'horizon temporel* choisi (Cf. Annexe 7, page 78). Seules les ressources entrant dans le champ de la perspective retenue seront prises en compte.

Les coûts futurs non directement liés aux interventions évaluées ne sont pas pris en compte (p.ex. coûts du vieillissement, coûts associés à la survenue d'autres pathologies).

L'identification des ressources s'appuie sur des sources d'information pertinentes et adaptées : bases de données, recommandations de pratiques cliniques, données publiées dans la littérature, études cliniques ou pilotes, avis d'experts (Cf. Annexe 13, page 103).

Les sources d'information sont mentionnées et les choix sont clairement explicités lorsque plusieurs sources sont disponibles. En particulier, l'impossibilité d'intégrer une ressource pertinente dans le calcul des coûts est dûment argumentée.

3.2.2. Mesure des ressources consommées

Parmi les sources de données accessibles à l'évaluateur, le choix des sources retenues est argumenté.

Ressources liées à l'acquisition ou à la production des interventions

Pour les ressources liées à l'acquisition ou à la production des interventions évaluées, les données issues des essais fondant l'évaluation de leur efficacité et de leur tolérance sont privilégiées, afin de garantir la cohérence entre l'évaluation de l'efficacité et des coûts. Des données issues de sources différentes peuvent être testées en analyse de sensibilité (p.ex. données en vie réelle sur les durées de traitement ou l'observance).

Autres ressources

Pour les autres ressources (p.ex. liées au suivi de la pathologie, aux soins de fin de vie), la mesure des quantités consommées s'appuie sur des sources de bonne qualité, en priorité des sources françaises en conditions réelles d'utilisation dans le domaine ou la pathologie étudié(e) : étude observationnelle prospective, étude rétrospective sur dossiers patients, données de registres, recommandations de bonnes pratiques, bases de données françaises[24]. Le cas échéant, il est possible d'avoir recours aux données recueillies dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé ou à des avis d'experts.

- Dans le cas d'un recueil au cours d'un essai contrôlé randomisé, les données disponibles couvrent rarement l'éventail complet des ressources consommées. La méthode de recueil est présentée de manière transparente et la validité des données recueillies est discutée. Les éventuelles mesures prises pour compenser les données non recueillies dans l'essai sont présentées. Si l'essai contrôlé randomisé est réalisé dans plusieurs pays, une attention particulière est apportée aux analyses statistiques permettant d'agréger les données et les conditions d'utilisation de ces données dans le contexte français sont discutées.
- Les données documentées par avis d'experts sont clairement identifiées et la méthodologie adoptée est présentée de manière transparente : critères de sélection des experts, nombre d'experts sollicités et nombre d'experts ayant répondu, présentation des experts (nom,

[24] De nombreuses bases de données existent et peuvent apporter des informations utiles pour quantifier les ressources consommées : analyse des bases de l'Assurance maladie, du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information), analyse des données relatives aux parts de marché des produits de santé, registres médicaux, etc. Certaines sont en accès libre et gratui t, d'autres sont soit payantes, soit d'accès restreint.

spécialité et déclaration de liens d'intérêts potentiels[25]), méthode de recueil de leur avis, présentation du questionnaire. Pour des paramètres quantitatifs, une méthode d'élicitation formelle est privilégiée (cf. Annexe 13, page 103).

Approche par microcosting

Un recueil de terrain par la méthode de micro-costing peut s'avérer nécessaire pour identifier et mesurer les ressources consommées (Guerre, Hayes et Bertaux 2018) (cf. Annexe 9, page 92) lorsque :

- l'intervention évaluée est nouvelle et les postes de coût liés ne sont pas encore identifiés et mesurés (p.ex. nouveau traitement, acte non inscrit à la CCAM, dispositif médical non inscrit à la LPPR ou dans un GHS) ;
- l'intervention évaluée modifie de façon conséquente une prise en charge existante et les coûts liés ne sont pas identifiés et mesurés (p.ex. chirurgie assistée par ordinateur, robot médical) ;
- l'intervention évaluée amène à une forte variabilité de prise en charge entre les individus ou entre les lieux de prise en charge ;
- des biens non marchands sont intégrés, pour lesquels il n'existe pas de coûts standardisés (programmes de santé, d'éducation thérapeutique, nouvelle formation à mettre en place, etc.).

Enfin, en l'absence de données et en dernier recours, la mesure d'une ressource (p.ex. le degré d'utilisation des reliquats) peut reposer sur la formulation d'hypothèses. Dans tous les cas, ces hypothèses sont explicitées, argumentées et testées en analyse de sensibilité.

3.2.3. Valorisation des ressources consommées

La valorisation des ressources consommées est effectuée à partir des coûts de production unitaires.

En l'absence de données sur le coût de production unitaire ou si ces données sont jugées non pertinentes, les tarifs constituent une base de valorisation acceptable, car ils représentent de fait un prix reconnu par la collectivité. Les dépassements d'honoraires à la charge des patients sont ajoutés aux tarifs.

Lorsque les données sont disponibles, les écarts entre le tarif, ou le prix facial, et le prix réel sont documentés et font l'objet d'une analyse de sensibilité.

Les ressources ne disposant pas d'un tarif (acte hors nomenclature, dispositif médical ou médicament non remboursable, équipement lourd, SMUR, etc.) sont valorisées au prix réel moyen s'il est observable, ou par une autre méthode à préciser.

Chaque ressource consommée est valorisée pour la France, en euros sur une année de référence. La méthode privilégiée pour exprimer les coûts dans cette année de référence repose sur :

- les indices des prix à la consommation des biens et services de santé, disponibles sur le site de l'INSEE[26], pour convertir les coûts dans l'année de référence ;
- les parités du pouvoir d'achat ou toute autre méthode dûment argumentée, pour transposer les coûts établis dans un pays étranger à la France.

Les paragraphes suivants précisent les modes de valorisation disponibles (cf. Annexe 8, page 79).

[25] En particulier, il est demandé de préciser si l'expert a d'autres liens d'intérêts avec une partie prenante de l'évaluation que ce recueil ponctuel d'avis.

[26] https://www.insee.fr/fr/statistiques/series/102342213?MENAGES_IPC=2330043&PRIX_CONSO=2409126

Coûts en secteur hospitalier

➔ *Pour cette partie, se référer au document « Valorisation des séjours hospitaliers - Actualisation de la recommandation du guide méthodologique « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS » publié le 17/07/2025 et disponible en ligne* : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3636573/fr/annexe-guide-valorisation-des-sejours-hospitaliers.

Les coûts hospitaliers sont valorisés au plus près du coût de production des séjours.

Valorisation des GHM via l'ENC

À ce jour, l'étude nationale de coûts (ENC) produit la valeur la plus proche du coût de production hospitalier, puisqu'elle repose sur la comptabilité analytique d'un échantillon d'établissements publics et privés.

Dans un premier temps, les séjours d'intérêt sont identifiés et classés par GHM (Groupe homogène de malades), à partir du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) dans le champ correspondant (MCO, HAD ou SSR) [27].

L'hétérogénéité des séjours et des établissements, constatée dans le PMSI, est prise en compte.

- Lorsque le séjour d'intérêt est susceptible d'être rattaché à plusieurs GHM, la répartition du motif considéré (acte ou diagnostic principal ou associé) entre les différents GHM est prise en compte.
- Lorsque le séjour d'intérêt est réalisé dans les secteurs publics et privés, la répartition de l'activité entre les deux secteurs est prise en compte.

Dans un second temps, les séjours d'intérêt identifiés sont valorisés à partir de l'ENC, ce qui nécessite certaines corrections.

- Le coût du séjour à considérer est celui hors coût de structure.
- Le coût moyen du séjour est estimé en excluant les coûts des produits financés en sus des GHS. Les coûts de ces produits sont ajoutés dans les bras des interventions concernées en appliquant le prix revendiqué ou le prix inscrit au JO. Pour les produits avec un prix inscrit au JO, une analyse de sensibilité est réalisée sur la base du prix réel moyen constaté dans les fichiers du PMSI.
- Les dépassements d'honoraires dans les cliniques privées sont à ajouter[28].

Lorsque les données de l'ENC ne reflètent pas les caractéristiques d'un séjour lié à une intervention évaluée, toute modification apportée au coût moyen issu de l'ENC doit être explicite et argumentée.

Valorisation des GHS via leur tarif

L'ENC étant une enquête auprès d'un échantillon volontaire d'établissements, et par conséquent de séjours, des limites sont inhérentes à sa construction[29]. La valorisation sur la base de l'ENC n'est pas recommandée, lorsque l'incertitude entourant l'estimation du coût moyen est trop importante, à savoir lorsque :

- le taux de sondage[30] est inférieur à 20% ;
- l'erreur relative de l'échantillonnage (ERE) [31] est supérieure à 30% ;

[27] MCO : médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie / HAD : hospitalisation à domicile / SSR : soins de suite et réadaptation. L'ENC dans le champ de la psychiatrie n'existe pas.

[28] Données disponibles sur le site ScanSanté de l'ATIH : dépassements d'honoraires en cliniques privées par famille d'actes CCAM ou acte CCAM.

[29] Les coûts de production estimés à partir de l'ENC représentent des coûts moyens et peuvent masquer de fortes variations entre établissements ou même entre patients ; ils reposent en outre sur des conventions comptables pouvant différer entre établissements.

[30] Le taux de sondage est la part que représente l'échantillon ENC par rapport à l'activité nationale.

[31] L'ERE se définit comme l'erreur relative de l'estimateur du coût moyen par GHM due à l'aléa d'échantillonnage des établissements, il détermine les bornes de l'intervalle de confiance.

l'erreur d'échantillonnage et donc l'intervalle de confiance ne peuvent pas être calculés, du fait notamment d'une estimation fondée sur un échantillon de moins de 30 séjours ou lorsque les séjours sont produits par un seul établissement ;

- une évolution des classifications ayant un impact sur les interventions étudiées n'est pas prise en compte dans l'ENC, du fait du décalage temporel de l'ENC.

Dans ces situations, sauf cas dument argumenté, les séjours hospitaliers sont valorisés à partir des tarifs par GHS[32] (Groupe homogène de séjours) ou par un forfait spécifique (prélèvements d'organes, dialyse à domicile et autodialyse[33]). Toutes les ressources non comprises dans le tarif du séjour sont valorisées en plus de celui-ci :

- les prix des médicaments et dispositifs médicaux financés hors GHS[34] ;
- les tarifs des suppléments journaliers (réanimation, soins intensifs, néonatalogie, surveillance continue, dialyse péritonéale, radiothérapie, antepartum) ;
- les participations financières des patients ou des organismes complémentaires (dépassement d'honoraire, forfait hospitalier[35], etc.) ;
- les honoraires médicaux dans le cas de séjours hospitaliers ou actes réalisés dans des établissements privés à but lucratif.

Approche par microcosting

Si la méthode du micro-costing est retenue (Guerre, Hayes et Bertaux 2018), chaque ressource consommée doit être valorisée par un coût réel unitaire, qui peut être déterminé selon une approche de type « bottom-up » ou de type « top down » (cf. Annexe 9, page 92). Les référentiels de coût des unités d'œuvres (RTC) disponibles sur ScanSanté de l'ATIH peuvent servir de base à la valorisation de certaines activités[36].

Coûts en secteur ambulatoire

Les consultations médicales et paramédicales[37] (y compris les consultations externes) sont valorisées à partir des honoraires totaux (tarif de la consultation, frais de déplacement et dépassements compris) et de la spécificité de l'activité des professionnels de santé libéraux[38]. Les consultations sont valorisées en tenant compte de la spécialité du professionnel de santé et en privilégiant les données fournies sur les professionnels de santé APE (actif à part entière).

---

[32] Tarifs des GHS publiés annuellement au Journal Officiel.

[33] Forfait d'hémodialyse en unité de dialyse médicalisé, autodialyse simple, autodialyse assistée, hémodialyse à domicile, dialyse péritonéale automatisée, dialyse péritonéale continue ambulatoire, entraînement à la dialyse péritonéale automatisée / continue ambulatoire, entraînement à l'hémodialyse en unité de dialyse médicalisée.

[34] Lorsqu'un dispositif ou un médicament est financé en sus du GHS, il est valorisé par le prix revendiqué ou le prix inscrit au JO. Pour les produits avec un prix inscrit au JO, une analyse de sensibilité est réalisée sur la base du prix réel moyen constaté dans les fichiers du PMSI. Les cas particuliers des médicaments sous ATU sont valorisés par le montant de l'indemnité maximale ; en analyse de sensibilité, des baisses entre 10 et 20% sont testées.

[35] Le forfait hospitalier représente la participation financière des patients aux frais d'hébergement et d'entretien entraînés par son hospitalisation. Il est dû pour chaque journée d'hospitalisation, y compris le jour de sortie. Son montant est actuellement d e 18€ par jour en hôpital ou en clinique et de 13,50€ par jour dans le service psychiatrique d'un établissement de santé. Il peut s'appliquer sur une durée moyenne de séjour. Certaines situations d'exonération existent (https://www.ameli.fr/assure/remboursements/reste - charge/forfait-hospitalier).

[36] Les dernières données datent de 2013.

[37] Consultations des sages-femmes et auxiliaires médicaux (infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes-rééducateurs, pédicures, orthophonistes, orthoptistes).

[38] https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/index.php

Les actes de biologie médicale sont valorisés à partir des données sur les dénombrements et les montants correspondants aux bases de remboursements disponibles sur le site de l'assurance maladie[39].

Les autres actes médicaux cliniques et techniques, sont valorisés à partir de la classification correspondante (CCAM, NGAP, TNB) et des tarifs associés, auxquels sont ajoutés les dépassements d'honoraires, les rémunérations complémentaires et les forfaits techniques.

Les dispositifs médicaux et médicaments sont le plus souvent valorisés à partir de leur tarif, à l'exception des cas où le tarif ne représente pas la totalité des dépenses supportées par les différents financeurs :

- les dispositifs médicaux soumis au tarif forfaitaire de responsabilité peuvent être commercialisés à un prix librement déterminé par le fabricant. Ils sont valorisés à leur prix de vente moyen, qui résulte de la pondération des prix de vente TTC par les quantités réelles correspondantes ;
- les médicaments non remboursables ou les dispositifs facturés au-delà du tarif sont valorisés au prix effectivement payé.

Les honoraires de dispensation sont à ajouter dans les conditions définies par la réglementation en cours au moment du dépôt de l'évaluation [40].

Le coût d'acquisition moyen d'une classe de médicaments[41] est valorisé en tenant compte des parts de marché et des prix des médicaments de la classe. La méthode appliquée pour prendre en compte l'hétérogénéité des dosages est explicitée.

La valorisation des transports se fonde sur les montants moyens remboursés publiés (cf. Annexe 8, page 79). Les coûts de transport non remboursés sont estimés sur une base identique aux coûts de transport remboursés.

L'absence de prise en compte d'un de ces éléments doit être argumentée.

Cas particuliers

Ressources difficiles à valoriser

Certaines ressources sont difficiles à valoriser, dès lors qu'elles ne disposent pas de tarifs (transports non remboursés, organisation d'un programme de santé, temps des aidants, etc.).

Une valorisation est néanmoins recherchée.

Les sources de données permettant la valorisation des coûts directs qui ne relèvent pas des soins hospitaliers et ambulatoires sont souvent hétérogènes. Les options disponibles sont identifiées et le choix de l'option retenue est argumenté. Les options non retenues sont testées en analyse de sensibilité.

Évolutions prévisibles des coûts dans le temps

Si le prix d'une technologie ou si le coût de sa mise en œuvre sont susceptibles de baisser en raison d'une diffusion plus large des équipements ou sous l'effet de l'apprentissage, cette baisse prévisible est étudiée dans une analyse de sensibilité.

[39]https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-de-biologie-medicale/index.php

[40] Au prix du médicament, peuvent s'ajouter plusieurs honoraires par boite de médicaments, par boite trimestrielle de médicaments, par ordonnance de médicament remboursable, par ordonnance complexe, par ordonnance pour patients jeunes ou âgés, par ordonnance comportant un ou plusieurs médicaments spécifiques. Ces honoraires font l'objet d'une convention entre l'USPO (Union de Syndicats de Pharmaciens d'Officine) et l'Assurance maladie et sont publiés au Journal officiel.

[41] Par exemple si l'évaluation nécessite de valoriser le coût d'un traitement par antihypertenseurs comme l'une des composantes d'une intervention.

Dans le cas d'une échéance proche de fin de brevet pour un produit de santé, la baisse prévisible du prix est étudiée dans une analyse de sensibilité.

Calcul du coût par événement évité

Dans le cas d'une analyse par événement évité, la prise en compte des coûts de l'événement évité dans l'estimation des coûts totaux fait l'objet d'un débat. D'un côté, elle générerait un double compte en comptabilisant le bénéfice de l'intervention (l'événement évité) dans le résultat de santé et en lui appliquant une valeur monétaire dans les coûts (Mullins 2006). D'un autre côté, exclure ces coûts conduirait à ne pas prendre en compte toutes les conséquences de l'intervention.

L'impact sur les résultats de l'évaluation peut être majeur, par exemple si l'intervention permet d'éviter un handicap lourd durant la vie entière.

Il est recommandé de ne pas inclure les coûts de l'événement évité dans la mesure du coût total. Le résultat de l'évaluation est alors interprété comme le montant nécessaire pour éviter l'événement et pourra être confronté au coût de prise en charge de l'événement, dans une analyse de type minimisation des coûts.

3.3. Identification, mesure et valorisation des coûts indirects dans une analyse complémentaire

Recommandation 20

L'impact d'une intervention sur le temps dédié à une activité professionnelle ou de loisir est mesuré en durées perdues spécifiques par catégorie d'activités affectées.

Le choix de la méthode de valorisation de ces durées est laissé à l'appréciation de l'évaluateur et il est argumenté.

Les ressources rendues indisponibles par un état de santé dégradé ou par un décès prématuré renvoient généralement au temps dédié à une activité productive, que cette activité soit rémunérée ou non. L'impact des interventions sur l'activité des personnes auxquelles elles s'adressent, voire de leurs proches, est mesuré en durées des différentes catégories d'activités affectées.

Le choix de la méthode de valorisation de cette durée (p.ex. capital humain ou coûts de friction pour une valorisation sur la productivité) est laissé à l'appréciation de l'auteur de l'analyse mais sera argumenté.

Cette analyse complémentaire* est réalisée avec le même niveau d'exigence méthodologique que le calcul des coûts directs dans l'analyse de référence*. Les arguments soutenant l'intérêt de l'information apportée par cette analyse et la méthode utilisée sont clairement présentés.

4. Choix méthodologiques pour la modélisation

4.1. Principe général

Recommandation 21

L'élaboration d'un modèle se conforme à un triple impératif de justification, de validation et d'exploration de l'incertitude.

En l'absence d'une argumentation solide qui permet de justifier clairement un choix méthodologique parmi plusieurs choix crédibles possibles, il est recommandé de retenir l'option la moins favorable à l'intervention évaluée en termes de différentiel de coût ou de résultat de santé.

L'évaluation économique recourt souvent à des techniques de modélisation, afin de répondre à certaines exigences méthodologiques telles que la prise en compte dans l'analyse de toutes les données scientifiques disponibles, la comparaison de l'ensemble des options pertinentes, l'extrapolation dans le temps et l'exploration de l'incertitude (Briggs, Claxton et Sculpher 2008). En ce sens, un modèle est un outil d'analyse des données disponibles et la modélisation ne peut être un substitut à la collecte de données de qualité, quel que soit le degré de sophistication technique et calculatoire développé.

Le processus de modélisation repose sur une succession de choix méthodologiques, tels que le type et la structure du modèle, la population simulée, les comparateurs, la durée de simulation*, les hypothèses sur l'évolution dans le temps de la maladie ou de l'effet traitement, la sélection des sources de données, etc.

Ces choix sont cohérents avec les choix structurant* de l'évaluation.

Tableau 2 : exemples de liens entre choix structurant de l'évaluation et choix de modélisation

Choix structurant de l'évaluation	Choix de modélisation
Perspective	La perspective détermine : – le périmètre des effets de santé et des ressources à prendre en compte dans le modèle ; – la méthode de valorisation des effets de santé et des ressources.
Horizon temporel	L'horizon temporel détermine la durée de simulation du modèle. – Jusqu'à l'extinction de la cohorte si horizon vie entière*. – Jusqu'à un nombre d'années fixe ou un âge maximal de la cohorte si horizon à durée déterminée.
Population d'analyse Sous-populations d'analyses	La population simulée dans le modèle est représentative de la population d'analyse.
Comparateurs	Les comparateurs modélisés sont sélectionnés à partir des comparateurs identifiés.

Tout choix de modélisation est explicité et argumenté. En l'absence d'argumentation qui permette de justifier pleinement un choix méthodologique parmi l'ensemble des choix crédibles possibles, il est recommandé de retenir l'option la moins favorable à l'intervention évaluée en termes de différentiel de coût ou de résultat de santé.

Le caractère conservateur du choix retenu est donc argumenté au regard de son impact sur les résultats de l'évaluation[42].

Tout choix a un impact sur le résultat du modèle et peut générer de l'incertitude. En conséquence :

- les choix de modélisation et les simulations sont validés (cf. page 55, Vérification et validation de la modélisation) ;
- l'incertitude est documentée et quantifiée afin d'être prise en compte dans la décision (cf. page 56, Exploration de l'incertitude).

4.2. Type et structure du modèle

Recommandation 22

Le type de modélisation et la structure du modèle sont définis de manière à représenter la progression clinique et la prise en charge des patients, sans introduire plus de complexité que nécessaire.

Les caractéristiques techniques du modèle sont adaptées aux spécificités de l'évaluation (mode de progression dans le temps, degré d'hétérogénéité et d'interaction entre les individus, degré d'aléa) et respectent les recommandations en vigueur.

La structure du modèle (états, événements, liaisons) est définie de manière à capturer les coûts et les résultats de santé associés à la progression de la pathologie et aux prises en charge comparées.

Le type de modélisation retenu est argumenté.

Le choix du modèle retenu est argumenté sur la base d'une analyse des options possibles (cf. Annexe 10, page 95). Le type de modèle le plus adapté est choisi principalement en considérant les éléments suivants :

- la manière dont le modèle intègre le temps (durée de simulation*, possibilité de récurrence, mode discret ou continu de progression dans le temps) ;
- l'existence ou non d'interactions entre les individus ;
- l'unité statistique la plus adaptée entre un groupe d'individus ayant des caractéristiques homogènes (modèle de cohorte) ou des individus présentant des caractéristiques individuelles hétérogènes (modèle individu centré) ;
- la capacité du modèle à prendre en compte l'aléa sur les paramètres (modèle déterministe* versus modèle stochastique*).

[42] À titre d'exemple, lorsque le choix porte sur la fonction paramétrique à retenir pour ajuster des données de survie, le caractère conservateur du choix n'est pas discuté au regard du critère de survie pour chacune des interventions étudiées, mais au regar d des différentiels de survie qui déterminent l'évaluation de l'efficience.

Les choix relatifs à la structure du modèle sont clairement explicités.

La structure du modèle est définie par des états et des événements, ainsi que par leurs liaisons. Elle est cohérente avec la progression clinique et la prise en charge des patients. Plusieurs éléments sont en particulier décrits et argumentés :

- les événements ou états inclus dans le modèle, en lien avec l'histoire de la maladie ou les conséquences des interventions évaluées ;
- la chronologie des états ou des évènements.

Le modèle ne reflète pas nécessairement tous les aspects de la pathologie ou de la progression clinique, mais il est suffisamment détaillé pour rendre compte des facteurs qui sont susceptibles de se traduire par des différences de coûts ou de résultats de santé entre les interventions comparées. Par exemple, dans un modèle de transition, la façon dont la structure du modèle intègre les évènements intercurrents* fait l'objet d'une attention particulière (p.ex. événements indésirables et arrêts de traitement).

La disponibilité des données est prise en compte dans le choix du modèle. Par exemple, dans un modèle de survie partitionnée (ou modèle d'aire sous la courbe), la maturité des données de survie globale est un élément déterminant à discuter.

Lorsqu'il existe une incertitude sur la structure à adopter, le choix de la structure retenue est argumenté et ses conséquences sur les conclusions de l'évaluation sont discutées.

4.3. Valeurs et hypothèses associées aux paramètres de la modélisation

Recommandation 23

Les valeurs et les distributions observées des paramètres sont privilégiées pour documenter le modèle.

Lorsque la valeur d'un paramètre n'est pas observée, elle est préférentiellement estimée par un calcul *ad hoc* ou une méthode de calibration. La méthode d'estimation retenue est explicitée et argumentée.

L'incertitude associée à l'estimation de la valeur des paramètres du modèle est explorée et quantifiée.

Lorsqu'une technique d'extrapolation est appliquée, toutes les hypothèses sont explicitées et argumentées, en particulier celles relatives à la durée et à la quantité d'effet traitement.

Les valeurs observées des paramètres du modèle sont recherchées en priorité.

Les valeurs attachées aux paramètres de résultats de santé (efficacité, tolérance, qualité de vie) et de coûts sont issues d'un processus systématique et exhaustif de recherche pouvant couvrir de nombreuses sources de données : revue systématique de la littérature, méta-analyses, exploitation de bases de données médicales ou administratives, essais cliniques, études épidémiologiques observationnelles (études de cohortes, études cas-témoins, études transversales), enquêtes, registres, etc.

Lorsque plusieurs sources existent pour un même paramètre, une synthèse statistique des données par méta-analyse de comparaison directe* est privilégiée (cf. page 29. Quantification de l'efficacité comparative et de la tolérance). Si une source particulière est retenue, ce choix est argumenté et le

paramètre fait l'objet d'une analyse de sensibilité incluant les autres sources de données plausibles non retenues.

Pour chaque paramètre, sa distribution statistique (caractéristiques centrales et de dispersion) et la source d'information sont documentées. Lorsque la distribution du paramètre n'est pas précisément connue, les éléments susceptibles de la documenter sont présentés. Ces informations seront utilisées pour mener les analyses de sensibilité.

Les valeurs non observées de paramètres du modèle sont estimées par un calcul *ad hoc* ou fixées par hypothèse.

Lorsque la valeur d'un paramètre n'est pas observée, un état des connaissances est dressé en distinguant explicitement ce qui est débattu, ce qui est mal connu ou ce qui n'est pas du tout documenté.

Dans de nombreux cas, il est possible d'estimer la valeur du paramètre et sa distribution par un calcul *ad hoc*, indépendant du processus de modélisation lui-même[43]. La plausibilité des estimations est discutée, le calcul est validé par des données externes (cf. page 55, Vérification et validation de la modélisation) et l'impact de son intégration dans le modèle fait l'objet d'une exploration de l'incertitude (cf. page 56, Exploration de l'incertitude).

Lorsque les données sont insuffisantes, la valeur d'un paramètre peut être estimée par une méthode de calibration*, qui permet d'ajuster la valeur du paramètre de manière à faire coïncider les simulations du modèle avec des données externes non utilisées pour paramétrer le modèle.

En l'absence d'éléments permettant d'estimer la valeur du paramètre et sa distribution selon une méthodologie robuste, il peut être nécessaire d'avoir recours à des hypothèses ou à des avis d'experts (cf. Annexe 13, page 103). La valeur et la distribution du paramètre sont argumentées et l'incertitude associée est explorée et quantifiée en analyse de sensibilité.

Une extrapolation est nécessaire lorsque l'horizon temporel de l'analyse est plus long que la période d'observation des données disponibles.

Lorsque les données d'efficacité, de tolérance, d'utilité et de coût ne sont pas disponibles sur tout l'horizon temporel* retenu, une méthode d'extrapolation est requise. L'extrapolation des données peut avoir un impact important sur les résultats de l'évaluation.

Sont explicités et argumentés de manière rigoureuse et exhaustive :

- le(s) point(s) dans le temps à partir duquel le modèle intègre des données extrapolées au lieu de données observées ;
- les hypothèses retenues (p.ex. croissance, décroissance ou stabilité dans le temps) pour extrapoler les données d'efficacité, de tolérance, les scores d'utilité et les variables nécessaires à l'estimation des coûts. Une attention particulière est portée aux hypothèses d'extrapolation relatives à la durée et à la quantité d'effet traitement appliquées après la période d'observation et après l'arrêt du traitement ;
- les analyses de sensibilité réalisées pour tester l'impact de ces hypothèses.

Les méthodes d'extrapolation suivent les approches recommandées dans la littérature. Par exemple, les méthodes d'extrapolation de la survie à partir de modèles paramétriques sont décrites par Latimer (2011) (2013), Collett (2015) et Woods, Sideris, & Palmer (2017). L'algorithme développé par Latimer

[43] Exemples de calculs *ad hoc* : l'estimation d'un risque initial cardio-vasculaire à partir d'une équation de risque ; l'ajustement de données disponibles aux caractéristiques de la population d'analyse ; l'estimation de l'occurrence d'un événement et d'une comorbidité ; la projection de courbes de survie à partir de données censurées.

en 2011 est un outil utile pour sélectionner les modèles paramétriques retenus en analyse principale* et les modèles testés en analyse de sensibilité (cf. Annexe 11, page 97).

La proportionnalité des risques entre l'intervention évaluée et ses comparateurs est systématiquement discutée.

En cas de forte incertitude due à un manque de données de moyen/long terme, l'analyse principale* retient, parmi les hypothèses plausibles, l'hypothèse conservatrice quant à l'extrapolation de l'effet traitement relatif. L'approche fait l'objet d'une discussion détaillée et est testée en analyse de sensibilité*.

4.4. Vérification et validation de la modélisation

Recommandation 24

La capacité du modèle à produire des simulations cohérentes et crédibles est systématiquement explorée, par la vérification technique du modèle et sa validation interne, et par une procédure de validation des simulations visant à s'assurer que :

- le modèle et les résultats simulés sont intuitivement cohérents (validité apparente) ;
- les résultats simulés sont en adéquation avec des données externes et non utilisées pour paramétrer le modèle (validité externe ou prédictive) ;
- le modèle génère des résultats comparables aux résultats d'autres modèles dont la validité est reconnue (validité croisée).

Tous les écarts significatifs et toutes les incohérences sont examinés et leur origine recherchée.

Tout modèle fait l'objet d'une vérification technique et d'une procédure de validation, laquelle vise à s'assurer de la capacité d'un modèle à reproduire des résultats cohérents et plausibles compte tenu de l'histoire de la maladie et des effets attendus des interventions étudiées (Eddy, Hollingworth et Caro 2012).

L'utilisation d'une grille standardisée pour présenter les différentes analyses réalisées est recommandée (cf. Annexe 12, page 98).

Une vérification technique et une validation interne rigoureuses sont réalisées.

Le modèle fait l'objet d'un contrôle qualité formel selon des méthodologies éprouvées (p.ex. double programmation, test de la logique mathématique des connexions entre les paramètres et les résultats du modèle, test de reproductibilité, test des valeurs extrêmes) afin d'identifier d'éventuelles erreurs de programmation, erreurs d'intégration des données ou incohérences dans la logique mathématique du modèle. Cette vérification technique est réalisée par un tiers n'ayant pas participé au développement du modèle.

La comparaison des simulations et des données introduites dans le modèle complète la validation interne du modèle.

Les résultats contre-intuitifs sont explorés et discutés.

La cohérence et la plausibilité des simulations générées sont discutées.

La capacité du modèle à produire des résultats cohérents et plausibles est établie selon trois axes.

- La validité apparente* : la structure du modèle, ses hypothèses, les valeurs et les distributions des paramètres intégrés, ainsi que les résultats simulés et les conclusions, ont-ils un sens et

sont-ils en adéquation avec l'intuition ? L'évaluation de la validité apparente est qualitative par nature ; elle intervient très tôt dans le développement du modèle et de manière itérative.

- La validité externe* : les simulations du modèle à différents points de la simulation (résultats intermédiaires et résultats finaux) sont-elles en adéquation avec d'autres données (p.ex. statistiques nationales, données épidémiologiques, registres, cohortes, autres bases de données observationnelles, essais cliniques pertinents) ? La validation externe concerne toutes les interventions simulées par le modèle. La comparaison des simulations du modèle avec des données issues d'essais cliniques ou en condition réelle d'utilisation est une étape essentielle du processus de validation du modèle. Les données utilisées pour la validation externe ne sont pas les mêmes que celles utilisées pour paramétrer le modèle et sont issues d'une population suffisamment comparable à la population simulée*. Le choix d'utiliser les données disponibles, soit pour calibrer le modèle, soit pour valider les simulations du modèle relève d'un arbitrage au cas par cas.
- La validité croisée* : le modèle génère-t-il des résultats en adéquation avec les résultats d'autres modèles validés, français ou étrangers, développés indépendamment sur les mêmes interventions ? Les cohérences ou les différences entre les modèles sont clairement identifiées et expliquées.

Tous les écarts significatifs et incohérences sont examinés et leur origine est recherchée. Sous réserve de leur pertinence et faisabilité, des ajustements sont apportés au modèle.

4.5. Exploration de l'incertitude

Recommandation 25

Une exploration systématique des sources d'incertitude associées aux choix structurant de l'évaluation, aux choix de modélisation et aux estimations des paramètres du modèle, est présentée selon une méthodologie adaptée.

- Des analyses de sensibilité quantifient l'impact d'un choix structurant différent de l'analyse de référence (p.ex. perspective, horizon temporel, population d'analyse, comparateurs, taux d'actualisation).
- Des analyses de sensibilité quantifient l'impact des choix méthodologiques et des hypothèses de modélisation (p.ex. structure du modèle, sources de données, méthodes de calcul ou hypothèses pour estimer la valeur des paramètres non directement observés). L'impact des hypothèses d'extrapolation des effets de traitement est systématiquement exploré.
- L'incertitude associée aux estimations des paramètres du modèle est systématiquement explorée en mobilisant deux approches complémentaires : une analyse de sensibilité probabiliste, fondée sur une simulation de Monte Carlo de 2nd ordre, et des analyses de sensibilité déterministes identifiant les paramètres (ou les combinaisons de paramètres) qui influencent le plus les résultats de l'évaluation.

Toutes les analyses de sensibilité présentées font l'objet d'une justification de la crédibilité des options testées, d'une interprétation de leurs résultats et de leurs apports à la compréhension de l'évaluation.

Lorsqu'un scénario fondamentalement différent de celui retenu en analyse de référence est proposé, la présentation de ses résultats comprend l'exploration complète de l'incertitude au moyen d'analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

Un modèle est une représentation de la réalité nécessairement imparfaite (Ghabri, Cleemput et Josselin 2017), dont la pertinence repose sur la force des arguments présentés pour la justifier et sur une démarche de validation rigoureuse. En complément, l'incertitude associée aux choix structurant* de l'évaluation, l'incertitude associée aux choix de modélisation et l'incertitude associée aux estimations des paramètres de la modélisation sont systématiquement explorées (Briggs, et al. 2012) (Ghabri, Hamers et Josselin 2016).

Le principe de l'exploration de l'incertitude repose sur l'analyse des variations causées par une modification crédible de l'hypothèse ou du paramètre étudié. Ces analyses de sensibilité font l'objet d'une interprétation rigoureuse de leurs résultats et de leurs apports à la compréhension de l'évaluation.

4.5.1. Explorer l'incertitude dans l'analyse de référence

Incertitude associée aux choix structurant de l'évaluation

Des analyses de sensibilité sont réalisées afin de quantifier l'impact sur le résultat de l'évaluation des choix structurant* retenus pour l'analyse de référence*. Les choix structurant* testés sont spécifiés au cas par cas.

Incertitude associée aux choix de modélisation

Des analyses de sensibilité sont réalisées afin de quantifier l'impact des choix de modélisation sur les résultats de l'évaluation, et plus particulièrement :

- le type et la structure du modèle (p.ex. règles d'arrêt des traitements, séquences de traitement après l'arrêt du traitement étudié) ;
- les sources de données pour alimenter le modèle, lorsque plusieurs sources existent pour les paramètres clefs de l'analyse (p.ex. efficacité des interventions, scores d'utilité, ressources consommées) ;
- les méthodes de calcul et les hypothèses retenues pour estimer la valeur des paramètres non directement observés, lorsqu'il existe des alternatives crédibles (Briggs, et al. 2012) ;
- la méthodologie d'extrapolation des données à long terme. Ces choix sont testés de manière systématique et rigoureuse. En particulier, les hypothèses adoptées pour extrapoler un effet traitement relatif après la période d'observation et après l'arrêt du traitement sont cruciales dans l'évaluation des résultats de santé sur l'horizon temporel. *A minima*, les analyses permettent d'estimer les résultats de santé sous les trois hypothèses suivantes : un effet traitement relatif nul après la période d'observation, un effet traitement relatif nul après la durée de traitement, un effet traitement relatif décroissant dans le temps.

Incertitude associée à l'estimation des paramètres du modèle

L'incertitude associée à l'estimation des paramètres est explorée par une analyse de sensibilité probabiliste.

La réalisation d'une analyse de sensibilité probabiliste*, fondée sur une simulation de Monte Carlo de 2nd ordre, est requise de manière systématique, lorsque les distributions théoriques ou empiriques des paramètres sont connues ou peuvent être estimées. En fonction du nombre de comparateurs, la courbe d'acceptabilité* (deux options comparées) ou la courbe d'acceptabilité multi-options* (trois options ou plus) est présentée.

Seuls les paramètres dont la valeur est une variable aléatoire sont intégrés dans l'analyse de sensibilité probabiliste*[44].

Le choix des distributions, les valeurs de leurs paramètres, ainsi que le nombre d'itérations de Monte Carlo, sont précisés et argumentés.

Lorsque la méthodologie de modélisation limite fortement le recours à une analyse probabiliste fondée sur une simulation de Monte Carlo de 2nd ordre, ce point est clairement explicité et une méthodologie adaptée est proposée.

L'incertitude associée à l'estimation des paramètres du modèle est explorée par des analyses déterministes permettant d'identifier les paramètres les plus influents.

Des analyses de sensibilité déterministes univariées (ou multivariées si nécessaires) sont systématiquement réalisées afin d'identifier les paramètres pouvant influencer le plus les résultats de l'évaluation.

Le choix des paramètres faisant l'objet d'une analyse de sensibilité déterministe* est argumenté. Il peut s'agir de paramètres dont l'amplitude de variation est large, de paramètres issus d'études de faible niveau de preuve, de paramètres relatifs à des comportements sur lesquels il existe des possibilités d'action, etc. Lorsqu'une analyse déterministe multivariée est réalisée, l'auteur discute les raisons ayant gouverné la sélection des paramètres.

Le prix (ou le coût) de l'intervention étant un paramètre d'intérêt, une analyse de sensibilité est systématiquement présentée.

Dans le cadre des dossiers faisant l'objet d'un avis de la CEESP relatif aux produits de santé, une analyse déterministe sur le prix de l'intervention évaluée est conduite en testant au minimum trois prix inférieurs au prix retenu en analyse principale. Les résultats présentés pour chaque niveau de prix sont accompagnés d'une analyse de sensibilité probabiliste*. La courbe reliant ces niveaux de prix et les RDCR associés est représentée sur un graphique et l'équation reliant le prix et le RDCR est présentée[45].

Pour tous les autres paramètres, le choix des valeurs testées en analyse de sensibilité* est présenté et argumenté (p.ex. borne IC95%, variation arbitraire ±x%).

Le cas échéant, une analyse de seuils, c'est-à-dire une analyse permettant de déterminer les valeurs qui modifient les conclusions de l'évaluation, complète la démarche.

4.5.2. Explorer l'incertitude dans une analyse en scénario

Dans certains cas, il est pertinent de présenter les résultats d'un scénario qui diffère fondamentalement du scénario retenu en analyse de référence, en adoptant des choix structurants, des hypothèses de modélisation ou les paramètres différents.

Dans ce cas, la présentation des résultats de ce scénario est associée à une exploration complète de l'incertitude au moyen d'analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

---

[44] Le taux d'actualisation et les prix sont des exemples de variables non aléatoires.

[45] À partir des différentes valeurs du RDCR estimées lors des analyses de sensibilité sur le prix, il est possible d'estimer une relation entre le RDCR et le prix de l'intervention :
RDCR = a x [prix revendiqué] + b.
Cette relation s'interprète toutes choses égales par ailleurs, et ne peut être estimée que lorsque les variations du prix ne modifient pas la frontière d'efficience.

5. Présentation et Interprétation des résultats

5.1. Présenter et interpréter les résultats en vue de produire des conclusions utiles à la décision

Recommandation 26

Les résultats quantitatifs sont présentés et interprétés en cohérence avec l'objectif de l'évaluation économique.

L'évaluation de l'efficience impose que les interventions qui composent la frontière d'efficience soient identifiées et que les résultats soient présentés selon la métrique du ratio différentiel coût-résultat (RDCR, *ICER* en anglais) ou selon la métrique du bénéfice net (BN).

Toute l'information économique pertinente pour éclairer la décision publique est extraite de l'évaluation.

Une discussion claire et argumentée permet d'estimer la robustesse de la conclusion de l'évaluation et de définir les conditions sous lesquelles elle serait modifiées. Cette discussion repose sur une analyse critique des méthodes et des données utilisées, ainsi que sur les analyses de sensibilité réalisées.

Le degré de confiance associé aux résultats est explicité.

5.1.1. Évaluer l'efficience nécessite d'identifier les interventions qui composent la frontière d'efficience.

L'évaluation de l'efficience impose que les interventions qui composent la frontière d'efficience* soient identifiées. La frontière d'efficience représente l'ensemble des situations pour lesquelles il n'existe pas d'autres interventions permettant d'obtenir un résultat de santé supérieur (ou identique) et moins coûteux (interventions non dominées ou interventions maximisant le bénéfice net).

Le positionnement d'une intervention sur la frontière d'efficience* permet de conclure qu'elle constitue un choix économiquement rationnel, mais ne présage pas de son acceptabilité au regard de ce que la collectivité est disposée à payer pour obtenir une unité de santé supplémentaire (Raimond, Midy et Thébaut 2016).

S'il n'est pas possible de construire la frontière d'efficience sur l'ensemble des interventions pertinentes, l'efficience ne peut être évaluée. Une approche de comparaison deux-à-deux de l'intervention évaluée aux interventions auxquelles elle est comparée apporte alors une information économique utile en termes de différentiels de résultat de santé et de coût. Cette information est présentée et discutée.

5.1.2. Rapporter la relation entre surcoût et gains de santé dans une des deux métriques recommandées

L'analyse coût-résultat* peut utiliser deux métriques : le ratio différentiel coût-résultat (RDCR, *ICER* en anglais) ou le bénéfice net (BN) exprimé en unité monétaire (BMN, bénéfice monétaire net) ou en unité de santé (BSN, bénéfice sanitaire net).

Métrique du RDCR

$$RDCR_{x,y} = \frac{C_y - C_x}{R_y - R_x}$$

Métrique du bénéfice net

$$BMN = \lambda\,(R_y - R_x) - (C_y - C_x)$$

$$BSN = \frac{1}{\lambda}(C_y - C_x) - (R_y - R_x)$$

λ correspond à la disposition à payer de la société pour un gain de santé d'une unité (en année de vie ou en QALY).

Jusqu'à présent, le RDCR est la métrique la plus couramment utilisée. Cependant, plusieurs limites de cette métrique ont été décrites dans la littérature depuis 1998 (Stinnett et Mullahy 1998), ciblant tout particulièrement l'analyse en incertitude. La métrique du bénéfice net a été proposée pour lever ces critiques (O'Brien et Briggs 2002) et permet de rendre plus rigoureuse et plus simple l'interprétation de l'analyse de sensibilité probabiliste*, notamment dans le cadre de multiples comparateurs (Briggs, Claxton et Sculpher 2008).

Métrique du ratio différentiel coût-résultat

Pour un modèle de présentation des résultats, se reporter au document « Format du rapport technique. Document support pour la rédaction des rapports techniques déposés auprès de la CEESP ». (Haute Autorité de Santé 2016).

- Les coûts et les résultats de santé de chaque intervention sont synthétisés dans un tableau afin de mettre en évidence toutes les positions de dominance stricte* ou de dominance élargie*.
- Toutes les interventions et la frontière d'efficience* sont représentés graphiquement dans le plan coût / résultat de santé.

Les résultats sont interprétés.

Métrique du bénéfice net

Le choix d'exprimer le résultat en BMN ou BSN est laissé à l'évaluateur.

Pour un modèle de présentation des résultats, se reporter au document « Format du rapport technique. Document support pour la rédaction des rapports techniques déposés auprès de la CEESP ». (Haute Autorité de Santé 2016).

- En l'absence de valeur(s) de référence définie(s) pour la France, les résultats sont présentés graphiquement dans un plan bénéfice net / dispositions à payer.
- L'intervalle de dispositions à payer sur lequel sont estimés les BN est suffisamment large pour observer l'ensemble des interventions maximisant le bénéfice net.
- Un tableau rapporte la valeur de la disposition à payer et du bénéfice net à chaque point d'intersection.

Les résultats sont interprétés.

5.1.3. Analyser l'incertitude associée à la conclusion de l'évaluation

Chaque évaluation contient une part d'incertitude, d'imprécision et d'arbitraire méthodologique. Les résultats des analyses permettant d'explorer cette incertitude sont systématiquement interprétés, l'analyse ne se limitant pas à synthétiser des résultats quantitatifs.

Une discussion claire et argumentée permet d'estimer la robustesse de la conclusion. Dans le cadre d'une évaluation de l'efficience, les conditions sous lesquelles la frontière d'efficience* serait modifiée sont définies.

5.1.4. Discuter les conclusions de l'évaluation

Toute étude d'évaluation fait l'objet d'une discussion de ses conclusions, apportant une interprétation utile à l'aide à la décision. Cela implique une prise de position claire sur la capacité des éléments fournis à documenter l'objectif initial.

- La discussion permet de distinguer clairement les résultats qui relèvent de la démonstration et ceux qui relèvent de l'exploratoire.
- Les résultats quantitatifs sont interprétés en cohérence avec l'objectif de l'évaluation économique.
- Le degré de confiance associé aux résultats est explicité.
- La transposabilité des résultats en pratique courante est discutée, à partir de la vraisemblance des hypothèses, des choix méthodologiques et des données du modèle.

Spécificité d'une évaluation produite dans le cadre de l'article R. 161-71-3 du Code de la sécurité sociale

Pour tous les produits concernés, le principal objectif est d'évaluer l'efficience attendue du produit dans la prise en charge au moment du dépôt de dossier. Les résultats répondant à cet objectif sont présentés selon les modalités rappelées ci-dessus.

Dans le cas des produits ayant déjà été évalués, la discussion éclaire le décideur sur l'évolution de l'efficience depuis l'évaluation précédente (réinscription) ou entre les indications (extension d'indication).

En fonction des données disponibles sur la situation antérieure, les informations discutées seront quantitatives ou qualitatives.

5.1.5. Analyser l'impact potentiel de l'adoption d'une intervention pour chaque financeur

Une analyse des sources de financement des interventions est réalisée, lorsqu'un impact est attendu concernant d'éventuels transferts de dépenses à la suite du choix d'une intervention par rapport aux autres. Les évolutions des dépenses pour chaque financeur[46] sont objectivées.

Cela implique que les dépenses supportées par les usagers, l'assurance maladie obligatoire et les assurances maladie complémentaires soient individualisées. Ces dépenses sont valorisées sur la base des règles en vigueur concernant les tarifs et les taux de remboursement. Dans un souci

[46] Cette analyse des transferts entre les différents financeurs ne peut être réalisée dans le cadre d'une analyse d'impact budgétaire, généralement réalisée en adoptant une perspective Assurance maladie obligatoire.

d'opérationnalité et de comparabilité des conclusions des évaluations, il est recommandé, par convention, d'appliquer la clé de répartition suivante[47] :

- l'assurance maladie obligatoire finance la part « sécurité sociale » du tarif, déduction faite des franchises ou forfaits ;
- les assurances complémentaires financent la part du tarif non remboursée (ticket modérateur) par l'assurance maladie obligatoire (hors franchises) ;
- les individus financent[48] les dépassements d'honoraires, les franchises et les produits et services non remboursables.

Toutes les données disponibles pour décrire la répartition réelle des financements sont prises en compte, sous réserve que leur fiabilité soit démontrée.

Par exemple, les individus admis en ALD bénéficient d'un remboursement à 100 % pour les biens et services couverts par le dispositif, dans le seul périmètre de leur pathologie exonérante, tandis que ceux non admis en ALD sont assurés selon le taux habituel. L'analyse des financements reflète le mieux possible la répartition réelle des individus dans et hors ALD.

La distinction entre le reste à charge pour les individus et la part couverte par les assurances complémentaires est difficile à opérer. L'analyse peut être améliorée lorsqu'il existe des données sur la proportion d'usagers couverts par une assurance complémentaire, sur le degré de couverture et sur la nature des biens et services pris en charge.

Si un financeur ne peut pas être pris en compte dans l'analyse, par exemple faute de données, son poids relatif dans le financement des interventions est discuté.

5.2. Présenter les résultats de l'évaluation de manière transparente

Recommandation 27

L'évaluation économique est présentée de façon structurée, claire et détaillée. La méthodologie est transparente et les données, ainsi que les sources mobilisées, sont clairement présentées.

Pour chaque intervention, les valeurs non actualisées de chaque grande composante de coût et de résultat de santé sont présentées. Les coûts totaux et les résultats de santé obtenus sur le critère principal sont ensuite calculés et actualisés.

Une attention particulière est portée à la rédaction et à la présentation de l'évaluation, ce qui appelle le respect de deux exigences. D'une part, le rapport contient suffisamment d'informations pour permettre de porter un jugement critique sur la validité de l'analyse. D'autre part, le rapport est rédigé de la manière la plus compréhensible (Haute Autorité de Santé 2016).

Une synthèse courte (2 pages) est incluse en préambule, présentant dans un langage non technique la problématique, la méthode utilisée, les principaux résultats et la conclusion de l'évaluation économique.

[47] Par exemple, pour la consultation d'un adulte chez un médecin spécialiste facturée 30 € (7 € de dépassement d'honoraires) la répartition par défaut sera la suivante :

- assurance maladie obligatoire : 23 € (tarif)*0,7 (part « sécurité sociale ») – 1 € (franchise) = 15,10 € ;
- assurance maladie complémentaire : 23 € (tarif)*0,3 (part assurance maladie complémentaire) = 6,90 € ;
- patient : 1 € (franchise) + 7 € (dépassement d'honoraires) = 8 €.

[48] Cette convention surestime la part payée par les patients dans la mesure où les contrats d'assurance complémentaire peuvent financer les dépassements d'honoraires, les franchises ainsi que certains produits de santé non remboursés.

Chaque grande composante du coût et du résultat est valorisée sans actualisation pour toutes les interventions.

Le niveau de décomposition dépend de la nature des interventions et des méthodes de mesure utilisées. Par exemple, les différentes composantes du coût pourront renvoyer à la chronologie des interventions de santé (coût en phase aiguë, coût de réintervention, coût en phase chronique) ou à la nature des interventions (coût hospitalier, coût des produits de santé, coût de transport, coût des aidants, etc.). Si les résultats sont estimés en nombre de QALYs, il est nécessaire de pouvoir distinguer la durée de vie de celle pondérée par la qualité.

Les résultats et les coûts totaux de toutes les interventions sont ensuite calculés et actualisés.

Table des annexes

Annexe 1.	Exemples de fiches d'extraction de données	65
Annexe 2.	Exemples de grille d'évaluation de la qualité d'une étude d'efficience	67
Annexe 3.	Niveau de preuve et gradation de l'évidence scientifique	72
Annexe 4.	Système de mesure EQ-5D-3L	73
Annexe 5.	Système de mesure EQ-5D-5L	75
Annexe 6.	Système de mesure HUI3	77
Annexe 7.	Exemples de ressources à identifier en fonction de la sphère économique (liste non exhaustive)	78
Annexe 8.	Exemples de bases de données mobilisables pour la mesure et la valorisation des ressources consommées	79
Annexe 9.	Méthodes d'évaluation des coûts hospitaliers	92
Annexe 10.	Choix du modèle	95
Annexe 11.	Algorithme de sélection des modèles de survie	97
Annexe 12.	Vérification et validation d'un modèle – grille AdViSHE	98
Annexe 13.	Recueil et synthèse des avis d'experts	103

Annexe 1. Exemples de fiches d'extraction de données

Exemple de fiche d'extraction de données à partir d'une étude visant à évaluer l'effet d'une intervention de santé **Source : (traduit de) Guidelines International Network (Mlika-Cabanne, Harbour, & de Beer, 2011)**	
Référence	Auteur, titre de l'article, source, date de publication
Source de financement et conflits d'intérêt potentiels	Indiquer la source de financement et sa nature (fond de recherche publique, gouvernement, académique, industrie, etc.
Cadre de l'étude	Nombre de centres, pays concerné(s), site urbain ou rural, etc.
METHODE	
Protocole de l'étude	Décrire le protocole de l'étude : essai contrôlé randomisé, essai comparatif non randomisé, étude cas-témoins, étude rétrospective, étude de cohorte, étude avant-après, etc.
Critères d'éligibilité	Présenter les critères d'inclusion et d'exclusion
Interventions	Détail des interventions étudiées (dose, fréquence, durée du traitement, durée de suivi, etc.).
Critère de jugement principal	
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Préciser le cas échéant la méthode de contrôle du risque alpha
Taille de l'échantillon	Nombre de patients inclus dans l'étude. Indiquer le calcul de puissance
Méthode de randomisation	Décrire la méthode de randomisation
RESULTATS	
Nombre de sujets	Nombre de patients sélectionnés par groupe, nombre de patients analysés par groupe. Préciser si analyse en intention de traiter.
Durée de l'étude	Dates de début et de fin d'étude, périodes d'inclusion et de suivi
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Résumé des caractéristiques à l'inclusion et spécifier les différences le cas échéant
Effet traitement sur le critère de jugement principal	Données résumées par groupe traitement (moyenne, médiane, différence, valeur de p, intervalle de confiance)
Effet traitement sur les critères de jugement secondaires	Données résumées par groupe traitement (moyenne, médiane, différence, valeur de p, intervalle de confiance)
Effets secondaires	Données résumées par groupe traitement (moyenne, médiane, pourcentage, différence, valeur de p, intervalle de confiance)
Analyse critique	
Conclusion des auteurs	Rapporter les conclusions des auteurs
Analyse critique et conclusion du relecteur	Commenter la validité externe et interne de l'étude. Commentaires généraux et conclusion.
Commentaires généraux	

Exemple de fiche d'extraction de données à partir d'une étude d'efficience Source : Service d'évaluation économique et de santé publique, HAS	
Référence	Auteur principal, titre de l'article, source, date de publication
Contexte	Indiquer le(s) pays dans le(s)quel(s) a été menée l'évaluation économique et l'année de validité des conclusions
Choix structurant	
Perspective	Indiquer la perspective retenue
Horizon temporel	Indiquer l'horizon temporel (vie entière ou durée déterminée) et le taux d'actualisation
Population d'analyse	Indiquer l'indication concernée
Interventions étudiées	Présenter les interventions retenues et les interventions exclues.
Technique d'analyse et critère	Indiquer s'il s'agit d'une ACU, ACE ou étude de minimisation de coût, en précisant le critère de résultat (événement évité, années de vie, QALY).
Protocole	Préciser le protocole de l'étude d'efficience (étude intégrée dans un essai, modélisation).
Modélisation	
Type de modèle	Indiquer le type de modèle et sa structure
Population simulée	Résumé des caractéristiques des patients simulés et analyse de la représentativité. Indiquer si des analyses en sous-populations sont réalisées
Durée de simulation et extrapolation	Rappeler la différence entre la durée d'observation pour les données cliniques et la durée de simulation. Expliciter les hypothèses sous-jacentes en matière d'effet traitement de long terme.
Validation	Préciser si une étude de validation a été réalisée
Exploration de l'incertitude	Résumer les sources d'incertitude explorées et les approches appliquées
Données	
Description des données cliniques	Résumé des sources de données (essai clinique, méta-analyse, revue de synthèse, avis d'expert).
Description des données d'utilité	Indiquer l'outil d'évaluation (EQ-5D-5L, EQ-5D-3L, TTO, SG, etc.) et la source de données (essai clinique, étude ad-hoc, méta-analyse, revue de synthèse).
Description des données de coût	Indiquer les postes de coûts évalués, en précisant l'année et la monnaie de référence). Résumé des sources de données de coût.
Conclusions	
Résultat	Indiquer les résultats en RDCR ou BN pour l'analyse principale et les sous-populations
Incertitude	Identifier les principaux résultats permettant d'estimer le niveau d'incertitude.
Analyse critique et conclusion	

Annexe 2. Exemples de grille d'évaluation de la qualité d'une étude d'efficience

Exemple de grille d'évaluation de la qualité d'une étude d'efficience Source : (adapté de) Drummond et al. (Drummond & al., 2015)	OUI	NON
A-t-on posé une question précise, à laquelle on puisse répondre ?		
L'étude prend en compte à la fois les coûts et les résultats des interventions.	☐	☐
L'étude compare toutes les différentes options pertinentes sur le plan clinique.	☐	☐
Un point de vue précis est adopté et l'étude se place dans un contexte décisionnel particulier.	☐	☐
Les options concurrentes sont-elles décrites de manière détaillée et complète ?		
Aucune option importante n'a été omise.	☐	☐
L'option « ne rien faire » est envisagée et étudiée si pertinente.	☐	☐
Les éléments descriptifs des options sont présentés (fréquence, population d'analyse, schéma de l'intervention, etc.).	☐	☐
L'efficacité en pratique réelle des interventions est-elle établie ?		
L'efficacité est établie par un essai clinique randomisé et contrôlé, dont le protocole correspond à ce qui adviendrait en pratique courante.	☐	☐
L'efficacité est établie par une synthèse d'études cliniques de bonne qualité méthodologique.	☐	☐
L'efficacité est établie par des données d'observation ou des hypothèses avec une analyse des biais sur les conclusions.	☐	☐
Les coûts et les effets sur la santé les plus importants de chaque option sont-ils identifiés ?		
Les différents points de vue pertinents sont examinés, tant pour les coûts que pour les effets sur la santé.	☐	☐
Aucun effet sur la santé important n'est omis. Si un effet important n'est pas examiné, ce choix est argumenté.	☐	☐
Aucun coût important n'est omis. Si un élément de coût important n'est pas examiné, ce choix est argumenté.	☐	☐
Les coûts et les effets sur la santé sont-ils mesurés correctement avec les unités appropriées ?		
Tous les items de coût et de résultat identifiés sont mesurés.	☐	☐
La méthode de quantification des ressources consommées est valide. Les coûts unitaires sont détaillés (tarifs, prix de marché, etc.) et adaptés à la perspective retenue.	☐	☐
La mesure des résultats de santé est adaptée à la question posée (année de vie, événement évité, score de préférence, etc.). La méthode de mesure des résultats est valide.	☐	☐
Les sources d'information sont clairement identifiées et la source la plus pertinente est privilégiée.	☐	☐
Les coûts et les résultats de santé futurs sont-ils ajustés en fonction du temps ?		
Les coûts et les résultats sont actualisés à un même taux.	☐	☐
Le taux d'actualisation est connu et argumenté.	☐	☐

Exemple de grille d'évaluation de la qualité d'une étude d'efficience Source : (adapté de) Drummond et al. (Drummond & al., 2015)	OUI	NON
A-t-on tenu compte de l'incertitude dans l'estimation des coûts et des résultats de santé ?		
Une analyse de sensibilité est présentée (déterministe et probabiliste) sur tous les paramètres clés incertains.	☐	☐
Dans l'analyse déterministe, les intervalles de valeurs sont argumentés.	☐	☐
Dans l'analyse probabiliste, les analyses statistiques sont adaptées à la nature des paramètres clés et les distributions sont présentées et argumentées.	☐	☐
L'incertitude attachée aux conclusions de l'évaluation économique est connue et discutée (intervalles de confiance, ellipses de confiance, courbe d'acceptabilité).	☐	☐
L'interprétation des conclusions de l'évaluation économique est-elle pertinente ?		
Une analyse différentielle des coûts et des résultats de santé des options concurrentes est réalisée et présentée.	☐	☐
Si un indicateur de synthèse est proposé (ratio coût-résultat), il est correctement interprété.	☐	☐
Les options appartenant à la frontière d'efficience sont identifiées.	☐	☐
L'étude est transparente sur ses limites.		
Les conclusions sont comparées de manière critique à celles d'autres études sur le même sujet.	☐	☐
L'étude aborde la question de la généralisation des conclusions pour d'autres contextes ou d'autres groupes de patients.	☐	☐
L'étude prend en compte d'autres facteurs entrant dans la décision (éthique, financement, organisation et mise en œuvre, etc.).	☐	☐

Exemple de grille d'évaluation de la qualité d'un modèle d'efficience **Source : (adapté de) M. Weinstein et al. (Weinstein M. , 2003) (Nuijten, 1998)**	**OUI**	**NON**
La structure et les hypothèses du modèle sont cohérentes avec la problématique économique et les connaissances cliniques actuelles.		
Les indicateurs de coût et de résultat sont cohérents avec la perspective de l'évaluation d'efficience.	☐	☐
La population simulée est représentative de la population d'analyse Des sous-populations sont simulées pour tenir compte des hétérogénéités sur les probabilités d'événements, la qualité de vie, les coûts ou les différences de comparateurs.	☐ ☐	☐ ☐
Toutes les options pertinentes sont intégrées comme comparateurs.	☐	☐
Le modèle tient correctement compte de la dimension temporelle. – La durée de simulation arbitre entre la durée des impacts en termes de résultat et de coût et l'incertitude liée à l'extrapolation. – Les durées des cycles sont argumentées (rythme d'évolution de la pathologie, des symptômes, des décisions de traitement ou des coûts). – Les coûts et les résultats sont actualisés à un taux acceptable.	☐	☐
Les hypothèses de modélisation sont explicitées et leur validité empirique est démontrée (à défaut, leur acceptabilité générale).	☐	☐
La structure du modèle est cohérente avec les connaissances actuelles sur l'histoire de la maladie modélisée et sur les relations de causalité entre les différentes variables.	☐	☐
Les simplifications inhérentes à la structure du modèle sont argumentées et n'altèrent pas les conclusions.	☐	☐
Les états de modélisation sont argumentés sur leur importance clinique, leur relation avec le critère de résultat final ou les coûts.	☐	☐
Si les probabilités de transition dépendent d'événements antérieurs, le modèle intègre cette mémoire.	☐	☐
Les données de coût et de résultat sont pertinentes et clairement décrites.		
Une revue systématique des données probantes est réalisée et présentée sur les variables clés.	☐	☐
Les sources de données sont transparentes. Si une source de données identifiée est exclue, ce choix est argumenté.	☐	☐
Si les données reposent sur des opinions d'experts, la méthode de recueil est présentée en détail et répond aux standards de qualité.	☐	☐

Exemple de grille d'évaluation de la qualité d'un modèle d'efficience **Source : (adapté de) M. Weinstein et al. (Weinstein M. , 2003) (Nuijten, 1998)**	**OUI**	**NON**
La modélisation mathématique est adaptée à la problématique		
Les étapes clés du développement du modèle sont détaillées.	☐	☐
L'approche mathématique retenue est argumentée versus les approches alternatives.	☐	☐
Si le modèle inclut des données issues d'autres modélisations, les méthodes sont décrites et correspondent aux critères de validité de la biostatistique et de l'épidémiologie. En cas de méta-analyse, l'hétérogénéité entre les sources de données est recherchée.	☐	☐
Les données sont correctement introduites dans le modèle		
Les unités de mesure, les intervalles de temps et les caractéristiques de la population sont mutuellement cohérents tout au long du modèle.	☐	☐
Si une simulation de Monte Carlo est utilisée : – l'erreur aléatoire de simulation est inférieure à l'effet taille ; – l'analyse de sensibilité repose sur la génération de nombres pseudo-aléatoires à graine fixe.	☐	☐
Si une simulation de cohorte est utilisée, l'analyse de sensibilité repose sur une simulation utilisant les distributions de probabilité sur les paramètres.	☐	☐
La modélisation comprend une analyse de sensibilité complète		
Une analyse de sensibilité est proposée sur tous les paramètres clés.	☐	☐
Les méthodes utilisées pour mener l'analyse de sensibilité sont adaptées.	☐	☐
Modélisation mathématique : des analyses de sensibilité sont présentées si une des approches alternatives possibles, également crédible, peut engager une conclusion différente.	☐	☐
Les données soumises à une analyse de sensibilité sont argumentées. – Pour une analyse de sensibilité non probabiliste : les estimations ponctuelles sont accompagnées d'une borne inférieure et supérieure. – Pour une analyse de sensibilité probabiliste : la spécification des distributions de probabilité repose sur une méthode explicitée.	☐	☐
L'incertitude entourant les conclusions du modèle est étudiée et présentée.	☐	☐

Exemple de grille d'évaluation de la qualité d'un modèle d'efficience Source : (adapté de) M. Weinstein et al. (Weinstein M. , 2003) (Nuijten, 1998)	OUI	NON
Le modèle est valide.		
Le modèle est soumis à des tests de vérification technique	☐	☐
Le modèle est soumis à des tests de validité interne.	☐	☐
Le modèle est soumis à des tests de validité externe.	☐	☐
Le modèle est comparé aux modèles existants et les différences sont discutées.	☐	☐

Annexe 3. Niveau de preuve et gradation de l'évidence scientifique

En 2013, la HAS a publié une revue de littérature présentant les différents systèmes, français et étrangers, d'élaboration des recommandations de bonnes pratiques. Ce travail n'a pas conduit à une remise en cause des classifications présentées dans le guide publié par l'Anaes en 2000.

Tableau 3 : Classification générale du niveau de preuve d'une étude (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. 2000) (Haute Autorité de Santé 2013)

Niveau de preuve	Description du niveau de preuve
Fort	– Le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée. – La réalisation est effectuée sans biais majeur. – L'analyse statistique est adaptée aux objectifs. – La puissance est suffisante.
Intermédiaire	– Le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée. – La puissance est nettement insuffisante (effectif insuffisant ou puissance a posteriori insuffisante). – Il y a des anomalies mineures.
Faible	Autres types d'études

L'évidence scientifique est appréciée lors de la synthèse des résultats de l'ensemble des études sélectionnées et constitue la conclusion des tableaux de synthèse de la littérature. La gradation de l'évidence scientifique s'appuie sur l'existence de données de la littérature pour répondre aux questions posées, le niveau de preuve des études disponibles, la cohérence de leurs résultats.

Tableau 4 : Hiérarchisation de l'évidence scientifique en 3 grades (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. 2000) (Haute Autorité de Santé 2013)

Grade de l'évidence scientifique	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
Grade A **Preuve scientifique établie**	Niveau 1 – Essais comparatifs randomisés de forte puissance – Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés – Analyse de décision fondée sur des études bien menées
Grade B **Présomption scientifique**	Niveau 2 – Essais comparatifs randomisés de faible puissance – Études comparatives non randomisées bien menées – Études de cohortes
Grade C **Faible niveau de preuve scientifique**	Niveau 3 – Études cas-témoins
	Niveau 4 – Études comparatives comportant des biais importants – Études rétrospectives – Séries de cas – Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Annexe 4. Système de mesure EQ-5D-3L

Pour utiliser cet instrument, il est nécessaire d'enregistrer son projet d'étude auprès de l'Euroqol group, lequel vous renseignera sur les conditions d'utilisation, y compris sur les frais de licence s'ils sont applicables.

Toutes les informations nécessaires sont accessibles sur le site www.euroqol.org

Mobilité

Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied ❑

J'ai des problèmes pour me déplacer à pied ❑

Je suis obligé(e) de rester alité(e) ❑

Autonomie de la personne

Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi ❑

J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ❑

Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e) ❑

Activités courantes (*exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes ❑

J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes ❑

Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes ❑

Douleurs/gêne

Je n'ai ni douleurs, ni gêne ❑

J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s) ❑

J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s) ❑

Anxiété/dépression

Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e) ❑

Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e) ❑

Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e) ❑

© 1990 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

La matrice de valorisation applicable pour la France a été publiée en 2013 (Chevalier & de Pouvourville, 2013). Elle permet de calculer le score d'utilité attaché à un profil EQ-5D-3L en appliquant des décréments cumulatifs selon la fonction ci-dessous.

$U(E) = 1 – u1 - u2 - u3 - u4 - u5 – N3$

Tableau 5 : matrice de pondération française associée au système de mesure EQ-5D-3L

Dimension	Niveau de réponse	Décréments	
Mobilité	1	u1	0
	2		0,15
	3		0,37
Autonomie de la personne	1	u2	0
	2		0,21
	3		0,32
Activités courantes	1	u3	0
	2		0,16
	3		0,19
Douleurs / gênes	1	u4	0
	2		0,11
	3		0,26
Anxiété / dépression	1	u5	0
	2		0,09
	3		0,20
Constante	Si au moins une dimension est au niveau 3	N3	0,17

Annexe 5. Système de mesure EQ-5D-5L

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITÉ

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied ❑
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied ❑
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied ❑
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied ❑
- Je suis incapable de me déplacer à pied ❑

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ❑
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ❑
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ❑
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ❑
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e) ❑

ACTIVITÉS COURANTES *(p. ex., travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)*

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes ❑
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes ❑
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes ❑
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes ❑
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes ❑

DOULEURS / GÊNE

- Je n'ai ni douleur ni gêne ❑
- J'ai des douleurs ou une gêne légère(s) ❑
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s) ❑
- J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s) ❑
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s) ❑

ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e) ❑
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e) ❑
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e) ❑
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e) ❑
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e) ❑

Exemple

France (French)© 2010 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

La matrice de valorisation applicable pour la France a été publiée en février 2020 (Andrade, Ludwig, & Goni, 2020). Elle permet de calculer le score d'utilité attaché à un profil EQ-5D-5L en appliquant des décréments cumulatifs selon la fonction ci-dessous.

U(E) = 1 – u1 - u2 - u3 - u4 - u5

Les valeurs issues du modèle ajusté sur l'âge et le sexe sont privilégiées dans l'analyse de référence.

Tableau 6 : matrice de pondération française associée au système de mesure EQ-5D-5L

	Mobilité	Autonomie	Activités courantes	Douleurs / Gênes	Anxiété / Dépression
Modèle non ajusté					
Niveau 2	0.0338811	0.0374599	0.0310561	0.0231809	0.0192951
Niveau 3	0.0433628	0.0494621	0.0367977	0.0487449	0.0484484
Niveau 4	0.1778412	0.1715431	0.1558802	0.2660137	0.2027724
Niveau 5	0.318512	0.2580992	0.2380036	0.4455017	0.261614
Modèle ajusté (analyse de référence)					
Niveau 2	0.03759	0.03656	0.03313	0.02198	0.02046
Niveau 3	0.04774	0.050781	0.03979	0.04704	0.04683
Niveau 4	0.17949	0.172251	0.15689	0.26374	0.20005
Niveau 5	0.32509	0.258331	0.24005	0.44399	0.25803

Annexe 6. Système de mesure HUI3

Cet instrument n'est pas libre de droit. Il est géré par Health Utility Inc. et le tarif pour pouvoir disposer de la version française du questionnaire et du manuel d'utilisation associé est de 4 000 $ canadiens.

Toutes les informations nécessaires sont accessibles sur le site www.healthutilities.com.

La matrice de valorisation applicable pour la France a été publiée en février 2002 (Le Gales, Buron, & Costet, 2002)

Tableau 7 : matrice de pondération du HUI3

Dimensions		1	2	3	4	5	6
Vue	u1	1.00	0.96	0.86	0.80	0.70	0.49
Ouie	u2	1.00	0.94	0.92	0.87	0.83	0.66
Elocution	u3	1.00	0.93	0.89	0.84	0.64	
Capacité à marcher	u4	1.00	0.93	0.87	0.79	0.73	0.57
Dextérité	u5	1.00	0.93	0.87	0.82	0.77	0.61
Etat psychologique	u6	1.00	0.93	0.77	0.65	0.45	
Mémoire et capacité à réfléchir	u7	1.00	0.94	0.90	0.84	0.76	0.56
Douleur	u8	1.00	0.94	0.87	0.73	0.51	

Annexe 7. Exemples de ressources à identifier en fonction de la sphère économique (liste non exhaustive)

Tableau 8 : Type de ressources en fonction de leur sphère économique d'origine

Sphère économique	Exemples de ressources à identifier
Sphère sanitaire	– Séjours en établissements de santé (MCO, SSR, HAD, Psy) ; – Recours aux services des urgences ; – Soins dispensés en secteur ambulatoire : consultations médicales (cabinet de ville, dispensaire, centre de soins), consultations externes (en établissements hospitaliers publics ou privés à but lucratif ou non lucratif), actes médicaux cliniques et techniques, actes d'imagerie, analyses biologiques, actes des auxiliaires médicaux, actes des auxiliaires médicaux non remboursables, soins dispensés en cure thermale ; – Biens médicaux : médicaments, dispositifs médicaux et autres biens médicaux (optique, prothèses, petit matériel et pansements) ; – Transports : service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR), ambulances, véhicules sanitaires légers (VSL), taxis, véhicules personnels ou autres moyens de transport (transports en commun notamment) – remboursés ou non remboursés ; – Coûts relatifs à l'impact de l'intervention étudiée sur l'organisation des soins (par ex. formation, programme d'éducation thérapeutique, programme de santé publique, changements de pratiques liées à l'apparition d'un produit de santé innovant, etc.).
Sphère médico-sociale et sociale	– Etablissements médico-sociaux des secteurs publics et privés qui interviennent dans la prise en charge de populations atteintes de déficiences ou d'incapacités liées à l'âge, au handicap, à la maladie longue ou chronique ou à la dépendance (dont les EHPAD) ; – Etablissements sociaux des secteurs publics et privés qui exercent uniquement des activités à caractère social : services sociaux concourant à la protection de l'enfance, établissements pour adultes et familles en difficulté ; – Autres institutions intervenant dans le champ de l'action sociale et médico-sociale (par exemples : centres locaux d'information et de coordination (CLIC), centres de ressources pour personnes autistes (CRA) ; – Dispositifs de l'aide sociale : services accompagnant des personnes âgées et des personnes handicapées, enfants et adultes (par exemples, aide-ménagère, aide-soignant, auxiliaire de vie, etc.).
Sphère domestique	– Temps des aidants familiaux et non familiaux.

Annexe 8. Exemples de bases de données mobilisables pour la mesure et la valorisation des ressources consommées

A. Soins hospitaliers

Tableau 9 : Bases de données hospitalières

Exemples de bases de données pouvant être utilisées pour mesurer les ressources hospitalières consommées		
Base de données	**Type d'information**	**Accès***
PMSI (MCO, SSR, HAD, PSY)	Exhaustivité des séjours hospitaliers avec données individuelles anonymisées – Caractéristiques sociodémographiques du patient (âge, sexe) – Type d'établissement – Caractéristiques du séjour : nature du séjour (code GHM), durée moyenne de séjour, diagnostics principaux, associés et reliés, actes classants – Activités spécifiques, les séances de chimiothérapie et de dialyse – Mode de provenance (avec passage par les urgences), le mode de sortie	Données agrégées consultables sur le site Scan Santé de l'ATIH, http://www.scansante.fr/ Accès restreint pour les données individuelles
Fichiers complémentaires au PMSI (Fichcomp, Fichsup)	Exhaustivité des séjours hospitaliers ayant des : – Produits facturés en sus des GHS (médicaments : code UCD, dispositifs médicaux : code LPP) – Médicaments sous ATU – Médicaments anti-thrombotiques – Prélèvements d'organes – Forfaits de dialyse péritonéale Exhaustivité des données par établissement sur : – les consultations externes spécifiques – l'activité du lactarium – l'activité de primo-inscription de chimiothérapie orale (file active de patients, nombre de consultations, etc.)	Données agrégées consultables sur le site Scan Santé de l'ATIH, http://www.scansante.fr/ Accès restreint pour les données individuelles
SAE (Statistique annuelle des établissements de santé, Drees)	Données disponibles à un niveau agrégé par statut d'établissement, sur les équipements lourds, les activités spécifiques (SAMU, urgences), le nombre de séjours, de journées, séances, etc.	En accès libre sur le site : https://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/sae-diffusion/accueil.htm

* Cette information est donnée à titre indicatif en fonction des informations disponibles au moment de la rédaction du document.

Tableau 10 : bases de données hospitalières

Exemples de bases de données pouvant être utilisées pour valoriser les ressources hospitalières.		
Base de données	**Type d'information**	**Accès***
ENC MCO, HAD, SSR,	Coûts de production des séjours hospitaliers en MCO, HAD et SSR	En accès libre sur le site de l'ATIH http://www.atih.sante.fr/etudes-nationales-de-couts-sanitaires-enc/presentation
ENC EHPAD	Coûts moyens journaliers de prise en charge (totaux et par activité / poste de dépense) des résidents accueillis dans des EHPAD	En accès libre sur le site de l'ATIH http://www.atih.sante.fr/etudes-nationales-de-couts-sanitaires-enc/presentation
Fichiers complémentaires au PMSI (Fichcomp, Fichsup)	Informations sur les séjours hospitaliers – Prix d'achat des produits facturés en sus des GHS – Prix d'achat des médicaments sous ATU – Prix d'achat des médicaments anti-thrombotiques – Valorisation des séjours dans les établissements ex-DG, ex-OQN en base de remboursement ou montant remboursé par l'assurance maladie : tarif GHS et prise en compte des suppléments	Accès restreint
Référentiel de coût des unités d'œuvres	Coût par journée des services cliniques HAD, MCO, PSY, SSR	En accès libre sur le site Scan Santé de l'ATIH, http://www.scansante.fr/

* Cette information est donnée à titre indicatif en fonction des informations disponibles au moment de la rédaction du document.

B. Recours aux services des urgences

➔ Règles de facturation

Les passages aux urgences sont rémunérés de deux façons : un forfait par passage et un forfait annuel.

Le forfait « accueil et traitement des urgences » (ATU) vise à couvrir les dépenses résultant de l'admission et du traitement des patients accueillis dans les services d'accueil des urgences des établissements de santé autorisés à pratiquer cette activité. Le forfait ATU s'applique aux établissements MCO.

Le forfait ATU est dû pour chaque passage aux urgences :

- non programmé,
- non suivi d'une hospitalisation dans un service de MCO ou dans une unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD) du même établissement.

Il s'ajoute aux tarifs de la consultation, des actes et de leurs majorations éventuelles. L'ATU ainsi que les actes ou consultations réalisés aux urgences ne sont pas facturables si le passage aux urgences est suivi d'une hospitalisation au sein du même établissement.

Par ailleurs, il n'est cumulable ni avec le forfait SE (sécurité environnement), ni avec le forfait FFM (forfait de petit matériel), ni avec un GH et il n'est pas facturable lorsqu'un patient est de nouveau convoqué ultérieurement.

Au moment de la publication de ce guide, son tarif s'élève à 25,28 € (cf. arrêtés du 27 février 2008 fixant, pour 2008, les ressources d'assurance maladie pour les établissements de santé MCO et du 27 février 2009, pour 2009).

Le forfait annuel des urgences « FAU » vise à couvrir les charges fixes (personnels, matériels, etc.) et est déterminé en fonction du nombre de passages aux urgences donnant lieu à facturation d'un ATU.

C. Soins de ville : consultations médicales, d'auxiliaires médicaux, etc.

Les bases de données de l'Assurance maladie permettent d'estimer les coûts des soins de ville, en fonction du type de consultation ou du type d'acte ayant fait l'objet d'un remboursement aux bénéficiaires. Certaines bases de l'Assurance Maladie sont en accès libre, en revanche les données exhaustives du DCIR, permettant de réaliser des analyses complètes de parcours, sont en accès restreint (Cf. fiche sur les bases généralistes).

Tableau 11 : Base de données pour les soins de ville

Base de données	Type d'information	Accès*
Bases de l'assurance maladie en accès libre sur les dépenses de santé		
Dépenses d'assurance maladie hors prestations hospitalières, Données nationales (extraction du SNIIRAM sous forme agrégée)	Ensemble des remboursements mensuels par type de prestations, type d'exécutant, type de prescripteurs Informations sur les montants remboursés, les bases de remboursement, les taux de remboursement, les montants de dépassement. Possibilité d'estimer un coût moyen, avec dépasse- ment (p.ex. consultation par spécialité, transport, actes médicaux et paramédicaux) Période couverte : 2010 à 2017	Accès libre sur le site de l'assurance maladie Open Data http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/index.php
Open Damir (extraction du SNIIRAM sous forme agrégée)	Remboursements de l'assurance maladie tous régimes confondus. Cette base complète celle sur les données nationales citée précédemment avec notamment comme informations supplémentaires : prestations hospitalières facturées directement à l'assurance maladie, informations sur le bénéficiaire (sexe, tranche d'âge, région de résidence, CMUC), informations sur l'exécutant et le prescripteur. Possibilité d'estimer finement un coût moyen avec dépassement, par exemple en ciblant les bénéficiaires. Période couverte : 2009 à 2016	Accès libre sur le site de l'assurance maladie Open Data http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/index.php
Bases de l'assurance maladie en accès libre sur les professionnels de santé libéraux		
SNIR	Informations sur la démographie, le volume d'activité, les prescriptions et les honoraires des médecins et des autres professionnels de santé libéraux.	Accès libre sur le site de l'assurance maladie https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-

Base de données	Type d'information	Accès*
	Possibilité d'estimer par spécialité, et par département ou région, un honoraire moyen (honoraire avec dépassement et frais de déplacement) par acte (comprenant les consultations, visites, actes techniques), par spécialité Période couverte la plus récente : 2013	et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/donnees-completes/2013-tableaux-personnalisables.php
Bases de données EcoSanté de l'IRDES en accès libre		
Eco-Santé (IRDES)	Données sur l'état de santé de la population, les consommations en santé (soins de ville, professions de santé libérales, activité hospitalière), les comptes nationaux de la santé, l'ONDAM, les comptes de la protection sociale, l'aide sociale et des indicateurs globaux démographiques et économiques. Pour chaque spécialité : honoraires totaux (avec ou sans dépassements), frais de déplacement, activité globale (consultations, visites, actes techniques), prescriptions. Source : données Cnam, fichier SNIR. Données les plus récentes : 2013	Données consultables sur le site de l'IRDES http://www.ecosante.fr/index2.php?base=DEPA&lang=FRA&langs=FRA

* Cette information est donnée à titre indicatif en fonction des informations disponibles au moment de la rédaction du document.

Consultations médicales des médecins généralistes et spécialistes

➔ Règles de facturation

Les consultations médicales disposent de tarifs conventionnels, auxquels sont ajoutés, le cas échéant, les dépassements d'honoraires, les majorations d'honoraires (de nuit, dimanche, jours fériés, suivi après hospitalisation d'un patient à forte comorbidité, etc.) ainsi que toutes les rémunérations complémentaires (pour le suivi de personnes âgées, pour un patient en ALD, objectif médecin, praticien territoriaux de médecine générale, etc.) et les forfaits (médecin traitant, pédiatrique, de surveillance médicale 1er handicap, etc.).

Actes d'auxiliaires médicaux

➔ Règles de facturation

La facturation des actes infirmiers se fonde sur la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP)[49]. Les actes infirmiers se définissent par 3 lettres-clés : AMI (Acte Médico-Infirmier) ; AIS (Acte de Soins Infirmier) ; DI (Démarche de soins Infirmiers).

Diverses indemnités peuvent venir s'ajouter à la facturation de l'acte lui-même : des majorations complexes, des forfaits complémentaires (démarche de soins pour patient dépendant, etc.), des prestations au temps passé (séance hebdomadaire de surveillance clinique infirmière et de prévention), des frais de déplacement.

Pour les masseurs-kinésithérapeutes, les cotations varient selon le lieu de réalisation des prestations (cabinet libéral –clé AMK- ou établissement de santé – clé AMC).

[49] Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) restant en vigueur depuis la décision UNCAM du 11 Mars 2005 : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/NGAP.pdf

➔ Règles de valorisation

Les consultations médicales et actes d'auxiliaires médicaux sont valorisés au plus près de leur coût de production par spécialité en estimant un coût moyen prenant en compte les honoraires et tout supplément. Les consultations externes du secteur privé sont valorisées de la même façon qu'une consultation chez un spécialiste libéral.

Dans le cadre de dossier spécifique où les soins infirmiers sont importants et impliquent des durées de visite importantes, les coûts moyens estimés au niveau national pour tout type de prise en charge ne seront peut-être plus appropriés. Dans ce cas, il est nécessaire de prendre en compte la durée des visites et d'appliquer la règle suivante[50] :

- toute visite d'une durée inférieure ou égale à 120 minutes sera valorisée par 3 AIS (Acte de Soins Infirmiers) + 1 IFD (Indemnité forfaitaire de déplacement) par période de 30 minutes
- et toute visite supérieure à 120 minutes par 13 AIS, par période de 6 heures.

Pour les actes des auxiliaires médicaux non remboursés (diététiciennes, ergothérapeutes, psychologues, etc.) les ressources ne disposant pas d'un tarif sont valorisées au prix courant moyen s'il est observable, ou par une autre méthode à préciser.

D. Coûts des actes médico-techniques

Actes médicaux cliniques et techniques

➔ Règles de facturation

Les actes médicaux sont facturés à partir des tarifs de la CCAM. Une participation forfaitaire de 18€ est facturée au patient pour tout acte réalisé durant une hospitalisation ou une consultation externe dont le tarif est supérieur ou égal à 120€ dans la CCAM ou dont le coefficient est supérieur ou égal à 60 dans la NGAP.

➔ Règles de valorisation

Les actes médicaux sont valorisés sur la base des tarifs en vigueur dans la CCAM auxquels est ajouté un coût moyen national prenant en compte les dépassements d'honoraires.

Actes de biologie

Tableau 12 : Base de l'assurance maladie en accès libre sur les dépenses de biologie

Base de données	Type d'information	Accès*
BioIAM		
Open Bio **(extraction du SNIIRAM sous forme agrégée)**	Ensemble de bases annuelles sur les remboursements et le nombre de bénéficiaires d'actes de biologie médicale de 2014 à 2016. Informations sur les montants remboursés et remboursables, le dénombrement annuel des actes par groupe physiopathologique et selon la nomenclature des actes de biologie médicale (TNB), en fonction d'éléments sur les bénéficiaires (tranche d'âge, sexe, région de résidence) et de la spécialité du prescripteur. Période couverte : 2014 à 2016	Accès libre sur le site de l'assurance maladie Open Data http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/index.php

[50] http://www.sfes.info/Atelier-de-standardisation-des,294.html

* Cette information est donnée à titre indicatif en fonction des informations disponibles au moment de la rédaction du document.

➔ Règles de facturation

Les actes de biologie sont facturés à partir des tarifs de la TNB (coefficient*valeur de la lettre clé B). Des coûts pour prélèvement ou des forfaits additionnels peuvent s'ajouter à ces tarifs.

➔ Règles de valorisation

Les actes de biologie sont valorisés au plus près de leur coût de production en estimant un coût moyen prenant en compte le coût des actes et les différents forfaits et suppléments.

Actes d'imagerie

➔ Règles de facturation

Les actes d'imagerie sont facturés à partir des tarifs de la CCAM.

Certaines spécificités sont à prendre en compte pour les actes de scanner et d'IRM : un forfait technique est facturé en plus du tarif de l'acte. Le montant de ces forfaits dépend d'un barème prenant en compte le lieu géographique, l'âge du matériel, sa puissance, le nombre d'actes réalisé par an, etc. Ces forfaits techniques ont pour objectif de rémunérer l'amortissement et le fonctionnement des appareils.

➔ Règles de valorisation

Les actes d'imagerie sont valorisés à partir des tarifs de la CCAM auxquels est ajouté un coût moyen national prenant en compte les dépassements d'honoraires.

Les actes de scanner et d'IRM sont valorisés à partir des tarifs CCAM auxquels est ajouté un montant moyen au titre du forfait technique. Ce montant moyen est estimé en considérant une activité de référence moyenne (toutes zone géographique et classe de scanner ou puissance d'IRM confondues) et un tarif moyen du forfait technique à taux plein ; excepté dans les cas où l'information sur la répartition des appareils par zone géographique, classe, puissance et appareil amortis / non amortis est connue. Une méthode d'estimation de forfaits technique moyens pour les actes de scanner et d'IRM est proposé par Robert Launois (2014).

Les montants des forfaits pleins ou réduits peuvent être utilisés en analyse de sensibilité.

Concernant les actes de scintigraphie et TEP, les tarifs incluent la fourniture des radiopharmaceutiques. Lorsque le prix de ce produit est très onéreux, il est ajouté en sus du tarif de l'acte.

Les produits de contraste utilisés en radiologie dans les établissements ex DG sont valorisés par le prix public TTC auquel est appliquée une décote en analyse de sensibilité.

E. Coûts des médicaments

Les répartitions des ventes de médicaments au sein d'une même classe thérapeutique sont mesurées à partir des bases mentionnées ci-dessous dès lors que les unités vendues / dispensées sont fournies.

Les bases de données suivantes peuvent être utilisées pour mesurer et valoriser les montants remboursés des médicaments. Certaines bases de l'Assurance Maladie sont en accès libre ; en revanche les données exhaustives du DCIR, permettant de réaliser des analyses complètes de parcours, sont en accès restreint (Cf. fiche sur les bases généralistes).

Tableau 13 : bases de données sur les médicaments

Base de données	Type d'information	Accès*
Bases de l'assurance maladie en accès libre sur les dépenses de médicaments		
Open MEDIC (extraction du SNIIRAM sous forme agrégée)	Ensemble de bases annuelles sur l'usage du médicament dispensé en pharmacie de ville de 2014 à 2016. Informations sur les montants remboursés, le nombre de boîtes dispensées pour chaque classe ATC, en fonction d'éléments sur les bénéficiaires (tranche d'âge, sexe, région de résidence) et de la spécialité du prescripteur. Période couverte : 2 ans + l'année en cours	Accès libre sur le site de l'assurance maladie Open Data http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/index.php
Open PHMEV	Ensemble de bases annuelles inter-régimes sur les médicaments prescrits par les établissements publics et ESPIC et dispensés en officine Données sur le nombre de boîtes dispensées, le montant remboursé par classe ATC, en fonction d'information sur le bénéficiaire (tranche d'âge et sexe) et de l'établissement, Période couverte : 2 ans + l'année en cours	Accès libre sur le site de l'assurance maladie Open Data http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php#Open_PHMEV
Retroced_AM	Données sur les médicaments dans le cadre d'une rétrocession hospitalière par le régime général (y compris sections locales mutualistes) Informations pour chaque médicament par code UCD sur les bases de remboursement (dont marge de rétrocession), les montants remboursés et les nombres d'unités remboursés. Période couverte : 2 ans + l'année en cours	Accès libre sur le site de l'assurance maladie https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/retroced-am.php
BdM_IT	Informations tarifaires (prix facial) sur – les médicaments remboursés aux assurés sociaux et agréés aux collectivités (identifiés par un code CIP) – les médicaments rétrocédés et facturables en sus des GHS par les établissements de santé (identifiés par un code UCD).	Accès libre sur le site de l'assurance maladie http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI
Bases ventes, prescriptions et dispensations des médicaments en ville		
Base Taxe sur les médicaments, ANSM (exhaustivité des déclarants, annuel)	Médicaments vendus en ville et à l'hôpital par les laboratoires (chiffre d'affaires réel, nombre d'unités vendues ville et hôpital, code CIP).	Données exhaustives avec accès restreint Données agrégées dans le rapport annuel de l'ANSM
SDM/SDM Spé/DMSO IQVia (panel de pharmacies hors DOM,	Dispensation des médicaments ou dispositifs médicaux en officine sur/hors prescription (code CIP/ATC, unités, chiffre d'affaires, prix fabricant HT, prix public TTC, taux de remboursement).	Bases payantes

Base de données	Type d'information	Accès*
mensuel, historique> 5 ans)		
Bases GERS (exhaustivité des laboratoires adhérents, mensuel, historique 10 ans)	Ventes des laboratoires adhérents aux pharmacies d'officine (Sell in). Données portant sur le nombre d'unités vendues, le chiffre d'affaires HT (uniquement en officine), le code CIP/EphMRA / ATC.	Bases payantes Accès restreint (adhérents)
Xpr-So-Openhealth (panel de pharmacies hors Corse, journalière, historique > 3 ans)	Dispensation en temps réel des produits de santé vendus en officines (médicaments, dispositifs médicaux, homéopathies) Informations sur le nombre d'unités vendues sur/hors prescriptions, l'origine de la prescription (p.ex. médecins prescripteurs, hôpital, sage -femme), le taux de remboursement le nombre de pharmacies, le prix moyen de médicaments non remboursables, code CIP, ATC, etc.	Base payante
Bases ventes, prescriptions et dispensations des médicaments à l'hôpital		
Base Taxe sur les médicaments, ANSM (exhaustivité des déclarants, annuel)	Médicaments vendus en ville et à l'hôpital par les laboratoires (chiffre d'affaires réel, nombre d'unités vendues ville et hôpital, code CIP).	Données exhaustives avec accès restreint Données agrégées dans le rapport annuel de l'ANSM
Fichiers complémentaires au PMSI (Fichcomp)	Exhaustivité des séjours hospitaliers ayant des : – Produits facturés en sus des GHS (médicaments : code UCD, prix d'achat) – Médicaments sous ATU (prix d'achat)	Données agrégées consultables sur le site Scan Santé de l'ATIH, http://www.scansante.fr/ Accès restreint pour les données individuelles
HOSPI PHARMA-IMS IQVia (panel de pharmacies à usage intérieur, mensuel, historique >5 ans)	Dispensation et consommation intra-hospitalière des médicaments dans les PUI (Sell out). Données disponibles sur le nombre d'unités dispensées par type d'établissements de santé, sur la valorisation de la spécialité au prix catalogue, par code UCD/ATC/EphMRA ou par spécialité.	Base payante
HOSPIWARD-IMS IQVia (panel de pharmacies à usage intérieur, mensuel, historique >5 ans)	Cette base complète la base HOSPI PHARMA avec en plus : Analyse du nombre d'unités dispensés (UCD) dans les différents services hospitaliers et par type d'établissements hospitaliers (CHU, CLNCL, etc.)	Base payante
Bases GERS (exhaustivité des laboratoires adhérents, mensuel, historique 10 ans)	Ventes des laboratoires adhérents aux établissements de santé (Sell in) Données portant sur le nombre d'unités vendues, le code UCD/EphMRA / ATC	Bases payantes Accès restreint (adhérents)

Base de données	Type d'information	Accès*
Base Taxe Afssaps (exhaustivité, annuel, depuis 1987)	Médicaments vendus en ville et à l'hôpital par les laboratoires (chiffre d'affaires réel réalisé, le nombre d'unités vendues aux établissements de santé, code CIP)	Données agrégées dans le rapport annuel
Posologie des médicaments		
RCP, ANSM-EMA	AMM : RCP, conditions de prescription (liste, prescription restreinte ou non, réserve hospitalière, etc.), posologie recommandée	Données consultables sur le site de l'ANSM, de l'EMA ou http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

* Cette information est donnée à titre indicatif en fonction des informations disponibles au moment de la rédaction du document.

F. Coûts des dispositifs médicaux

Les bases de données suivantes peuvent être utilisées pour mesurer et valoriser les montants remboursés des dispositifs médicaux. Certaines bases de l'Assurance Maladie sont en accès libre ; en revanche les données exhaustives du DCIR, permettant de réaliser des analyses complètes de parcours, sont en accès restreint (Cf. fiche sur les bases généralistes).

Tableau 14 : Bases de données pour les dispositifs médicaux

Base de données	Type d'information	Accès*
Bases de l'assurance maladie en Open Data sur les dépenses de dispositifs médicaux		
LPP'AM	Données sur les dispositifs médicaux inscrits à la liste des produits et prestations (LPP) remboursés au cours des années 2006 à 2015 (régime général, métropole). Informations sur les montants remboursés et remboursables et les quantités remboursées.	Accès libre sur le site de l'assurance maladie https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/liste-des-produits-et-prestations-lpp.php
LPP	Informations tarifaires (prix facial) sur les produits ou prestations par code ou désignation	
Bases ventes, prescriptions et dispensations des dispositifs médicaux en ville		
Base Taxe sur les dispositifs médicaux, ANSM (exhaustivité des laboratoires, annuel, depuis 1987)	Chiffres d'affaires réalisés par le prestataire	Accès restreint
SDM/SDM Spé/DMSO IMS- IQVia (panel de pharmacies hors DOM, mensuel, historique> 5 ans)	Dispensation des médicaments ou dispositifs médicaux en officine sur/hors prescription (code CIP/ATC, unités, chiffre d'affaires, prix fabricant HT, prix public TTC, taux de remboursement),	Bases payante

Base de données	Type d'information	Accès*
Xpr-So-Openhealth (panel de pharmacies hors Corse, journalière, historique > 3 ans)	Dispensation en temps réel des produits de santé vendus en officines (médicaments, dispositifs médicaux, homéopathie) Données disponibles portant sur le nombre d'unités vendues sur/hors prescriptions, l'origine de la prescription (médecins prescripteurs, hôpital, sage-femme, etc.), le taux de remboursement, le nombre de pharmacies, le prix moyen de médicaments non remboursables, code CIP, ATC, etc.	Base payante
Bases ventes, prescriptions et dispensations des dispositifs médicaux à l'hôpital		
Fichiers complémentaires au PMSI (Fichcomp)	Exhaustivité des séjours hospitaliers ayant des produits facturés en sus des GHS (disposi- tifs médicaux implantables : code LPP, prix d'achat).	Données agrégées consultables sur le site Scan Santé de l'ATIH, http://www.scansante.fr/ Accès restreint pour les données individuelles

* Cette information est donnée à titre indicatif en fonction des informations disponibles au moment de la rédaction du document.

La LPPR fixe la base tarifaire de remboursement. Le prix est libre pour la plupart des dispositifs, même si certains dispositifs médicaux ont un prix limite de vente fixé par convention avec le CEPS. Certains produits sont pris en charge dans le cadre de forfaits. Les sources de données pour les prix réels pratiqués sont essentiellement des sources privées.

G. Coût du transport sanitaire et non sanitaire

Les bases de données ou rapports suivants peuvent être utilisés pour mesurer et valoriser les montants remboursés des transports. Certaines bases de l'Assurance Maladie sont en accès libre ; en revanche les données exhaustives du DCIR, permettant de réaliser des analyses complètes de parcours, sont en accès restreint (Cf. fiche sur les bases généralistes).

Tableau 15 : Sources pour les transports

Base de données	Type d'information	Accès*
Bases de l'assurance maladie en accès libre sur les dépenses de santé		
Dépenses d'assurance maladie hors prestations hospitalières, Données nationales (extraction du SNIIRAM)	Ensemble des remboursements mensuels par type de prestations, type d'exécutant, type de prescripteurs Informations sur les montants remboursés, les bases de remboursement, les taux de remboursement, les montants de dépassement. – Possibilité d'estimer un coût moyen, avec dépassement en fonction du type de véhicule utilisé (p.ex. ambulance, VSL, taxis). – Possibilité d'estimer la répartition des différents modes de transports remboursés. Période couverte : 2010 à 2017	Accès libre sur le site de l'assurance maladie Open Data http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/index.php

Base de données	Type d'information	Accès*
Open Damir (extraction du SNIIRAM)	Ensemble des remboursements de l'assurance maladie tous régimes confondus. Cette base complète celle sur les données nationales citée précédemment, avec notamment comme informations supplémentaires : prestations hospitalières facturées directement à l'assurance maladie, informations sur le bénéficiaire (sexe, tranche d'âge, région de résidence, CMUC), informations plus complètes sur l'exécutant et le prescripteur. Possibilité d'estimer plus finement un coût moyen avec dépassement en ciblant par exemple les bénéficiaires. Période couverte : 2009 à 2016	Accès libre sur le site de l'assurance maladie Open Data http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/index.php
Commission des comptes de la Sécurité sociale, juin 2016	Informations sur le nombre de transports remboursés et les montants totaux remboursés, par type de véhicule utilisé. Possibilité d'estimer un montant moyen remboursé par trajet, par type de véhicule.	En accès libre : CCSS (juin 2016). Les comptes de la Sécurité sociale, résultats 2015, prévisions 2016. Éclairage 3.2 « Les dépenses de transport et leurs disparités régionales », p. 108. http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/rapport-ccss-juin2016.pdf

* Cette information est donnée à titre indicatif en fonction des informations disponibles au moment de la rédaction du document.

H. Bases généralistes

Tableau 16 : Bases de données généralistes

Base de données	Type d'information	Accès*
Données du SNDS (Système National des Données de Santé) : Exhaustivité de données présentes sous forme agrégée et individuelles anonymisées ou EGB (échantillon de données individuelles, créé en 2005, données à partir de 2003)	Données individuelles anonymisées ** Données sociodémographiques du patient : sexe, âge, caisse d'affiliation, département, commune de résidence, CMU, CMU-c Données du professionnel ou de l'établissement (Finess géographique) Prestation en nature : actes médico-techniques (code CCAM), actes paramédicaux, médicaments (code CIP), dispositifs médicaux (code LPP), actes techniques (code NGAP), actes de biologie (code NABM), transports sanitaires, séjours hospitaliers Prestations en espèces : indemnités journalières, rentes d'invalidité Informations médicales : code ALD, GHM	Accès restreint (accès selon des profils d'autorisation définis par la loi pour les données exhaustives)

Base de données	Type d'information	Accès*
Portail Epidémiologie France (ITMO Santé Publique d'Aviesan)	Catalogue en ligne des principales bases de données en santé (hors essais cliniques) par thématique et de source française qui peuvent être utiles au développement de la recherche et de l'expertise en santé publique : bases de données administratives, bases de données issues d'enquêtes, registres de morbidité, cohortes, études longitudinales, études cas-témoins, études transversales	Données consultables sur le site de l'INSERM https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/accueil
Bases sur le suivi longitudinal des patients, les diagnostics et les prescriptions (Activité libérale)		
LPD–IQ via (anciennement Thalès) (panel représentatif de médecins, mensuel, historique >10 ans)	Panel de médecins généralistes et spécialistes exerçant en libéral Données disponibles portant sur le profil patient (âge, sexe), le profil clinique (diagnostic, co-morbidité), les examens cliniques, les traitements (initiation, renouvellement), le suivi patient et le profil prescripteurs.	Bases payantes
Disease Analyzer–IQ via (panel représentatif de médecins généralistes, mensuel, historique >10 ans)	Panel de médecins généralistes exerçant en libéral Données disponibles portant sur le profil patient (âge, sexe), le profil clinique (diagnostic, co-morbidité), les examens cliniques, les traitements (initiation, renouvellement), le suivi patient et le profil prescripteurs	
Base GERS - GERS SAS (panel représentatif de médecins généralistes, mensuel, historique > 10 ans	Panel de médecins généralistes et spécialistes exerçant en libéral Données disponibles portant sur le profil patient (âge, sexe), le profil clinique (diagnostic, co-morbidité), les examens remboursés, les traitements prescrits (initiation, renouvellement), le suivi patient, le profil prescripteurs et les séjours hospitaliers	Bases payantes
Bases diagnostics et prescriptions (Activité libérale)		
Base LPD IQVIA (anciennement Thalès) panel représentatif de médecins, mensuel, historique >10 ans	Panel de médecins généralistes et spécialistes exerçant en libéral, Données disponibles portant sur le profil patient (âge, sexe), le profil clinique (diagnostic, co-morbidité), les examens cliniques, les traitements (initiation, renouvellement), le suivi patient et le profil prescripteur	Bases payantes
Disease Analyzer IQ via (panel de médecins généralistes, mensuel, depuis 2000)	Panel de médecins généralistes exerçant en libéral Données disponibles portant sur le profil patient (âge, sexe), le profil clinique (diagnostic, co-	

Base de données	Type d'information	Accès*
	morbidité), les examens cliniques, les traitements (initiation, renouvellement), le suivi patient et le profil prescripteurs	
EPPM –IQVIA (panel représentatif de médecins libéraux, trimestriel, historique > 10 ans)	Panel de médecins généralistes et spécialistes exerçant en libéral, Données portant sur les prescriptions des spécialités (posologies, durée de traitements, co-traitements, etc.), les diagnostics (CIM-10), les caractéristiques du patient et du médecin, les actes, etc.	

* Cette information est donnée à titre indicatif en fonction des informations disponibles au moment de la rédaction du document.

** Les données de l'Entrepôt du SNIIR-AM et du PMSI sont anonymisées avec un identifiant commun (méthode FOIN), qui permet de chaîner les données individuelles entre les deux systèmes. Toutes les données individuelles peuvent être traitées de façon agrégée.

Annexe 9. Méthodes d'évaluation des coûts hospitaliers

A. Méthode du micro-costing : identification fine des ressources consommées par une intervention

Cette approche consiste en une observation directe et détaillée des ressources consommées à chaque étape de la prise en charge d'un patient (p.ex. traitement, intervention chirurgicale, séjour hospitalier) ou par la mise en œuvre d'une technologie de santé (p.ex. dans le cas des dispositifs médicaux innovants qui accompagnent l'évolution des pratiques médicales) (Gold, et al. 1996). Elle permet d'appréhender le coût complet de production d'une intervention de santé.

Le principal avantage de cette méthode est la précision de l'estimation de coût qui en découle mais elle est chronophage et peut potentiellement limiter la généralisation des résultats obtenus.

L'approche par micro-costing est particulièrement indiquée :

- pour les services présentant une proportion importante de coût du travail ou de coûts de structure (Wordsworth, Ludbrook et Caskey 2005) ;
- pour les composantes de coûts présentant une forte variabilité inter-patients (Swindle, Lukas et Meyer 1999) ;
- en cas d'innovation, à condition d'être précisément documentée.

Identification et mesure des ressources consommées

Le recueil se fait généralement en temps réel à partir d'une observation directe des ressources nécessaires à la production d'une intervention de santé (Guerre, Hayes et Bertaux 2018).

Cette observation permet de recenser toutes les quantités de travail (p.ex. temps de réalisation et de production grâce au chronométrage des différentes étapes) et de capital (p.ex. équipements, consommables, matériels divers, structures dédiées ou non à l'activité) intervenant dans la prise en charge du patient.

Cette démarche rigoureuse implique de bien identifier au préalable les différentes étapes qui composent l'intervention de santé.

Valorisation des ressources consommées

La valorisation des ressources consommées se fonde sur deux approches principales.

1/ L'approche par bottom-up : toutes les composantes de coûts sont identifiées et valorisées individuellement pour chaque patient (les ressources en personnel, équipement et consommables sont identifiées par unité et additionnées pour obtenir le coût total).

C'est l'approche la plus fréquemment associée au micro-costing puisqu'elle permet un raisonnement à l'échelle de chaque patient : calcul des coûts unitaires spécifiques à l'intervention de santé et analyse fine des coûts induits par les sous-groupes de patients les plus consommateurs de ressources.

L'approche par bottom-up micro-costing (Wordsworth, Ludbrook et Caskey 2005) est considérée comme le « gold standard » pour l'évaluation des coûts d'une intervention de santé. Les données de coûts doivent être présentées et décrites de manière appropriée (Morelle, Plantier et Dervaux 2018).

2/ L'approche par top down : toutes les composantes de coûts sont identifiées, mais valorisées pour un patient type.

Dans l'approche top down les ressources sont valorisées à partir de sources de données agrégées diverses (par exemple données comptables de l'établissement de santé, en utilisant des clés de

répartition forfaitaires ou plus généralement, modélisations issues de données épidémiologiques et économiques) et sont rapportées aux patients faisant l'objet de l'évaluation. Il peut s'agir par exemple du coût de fonctionnement d'un bloc opératoire sur une période donnée, réparti sur les patients opérés pendant cette période. Elle valorise donc les coûts d'un patient moyen et ne permet pas de distinguer les différences de prise en charge entre patients pris individuellement (cette approche répercute des coûts moyens à chaque patient contrairement à l'approche bottom-up qui permet de calculer des coûts unitaires de prise en charge propres à chaque patient).

B. Méthode du gross-costing ou coût brut

Le gross costing (méthode de coût brut) est une méthode de costing qui consiste à allouer le montant total des coûts supportés par un établissement de santé à un service en particulier, puis à un patient, en utilisant des clés de répartitions prédéterminées.

Identification et mesure des ressources consommées

Les coûts sont donc calculés à partir des données comptables des hôpitaux à un niveau agrégé. L'identification des composantes de coûts correspond ainsi à un niveau d'agrégation important, souvent en assignant des valeurs moyennes issues de bases de données nationales administratives (Mogyorosy et Smith 2005).

Valorisation des ressources consommées

On distingue également deux approches pour valoriser les ressources consommées : le bottom-up et le top down gross costing.

L'utilisation du gross costing s'appuie sur des hypothèses fortes qui peuvent avoir un impact important sur la précision de l'estimation du coût. On suppose en effet que :

- il n'y a pas de forte variabilité entre les individus dans le groupe dans lequel les coûts sont mesurés ;
- les variations de pratiques sont négligeables ;
- lorsqu'on calcule un coût moyen par jour d'hospitalisation (les journées d'hospitalisations étant souvent utilisées comme l'élément principal du coût d'un séjour hospitalier), on fait l'hypothèse que le coût du séjour à l'hôpital est proportionnel à la durée du séjour.

En résumé, le gross costing peut être utilisé lorsque :

- un niveau de précision élevé n'est pas nécessaire (modification de la durée de séjour par exemple dans le cadre d'une stratégie organisationnelle innovante) ;
- la perspective est suffisamment large (société).

C. Choix entre la méthode du micro-costing et celle du gross-costing

Le choix entre la méthode micro-costing et gross-costing est d'abord un arbitrage entre la précision nécessaire, la faisabilité et le coût.

Le gross costing présente plusieurs avantages qui pallient en partie les inconvénients du micro-costing :

- en termes de faisabilité : les données de coûts hospitaliers étant agrégées, leur estimation peut être réalisée dans un délai relativement court ;
- en termes de coût : il s'agit d'une méthode peu coûteuse car s'appuyant largement sur les bases de données administratives ;

- les résultats de l'étude peuvent être plus facilement généralisables.

Il présente aussi plusieurs inconvénients, dont un majeur lié au manque de précision dans la mesure où il ne permet pas d'associer un coût à une composante spécifique du séjour hospitalier puisque les données sont agrégées et étudiées à un niveau global. Les différences en termes de consommation de ressources (profil différent des patients) ne sont donc pas connues avec cette méthode et les variations individuelles pas prises en compte.

Le gross costing ne peut donc pas être utilisé pour mesurer des modifications dans la structure de consommation de ressources (par exemple, l'impact de l'introduction d'un nouveau médicament sur les coûts d'un service) ni pour réaliser des analyses sur des sous-populations spécifiques.

Annexe 10. Choix du modèle

Tableau 17 : Typologie des modèles (Briggs, Wolstenholme, & Blakely, 2016, d'après Brennan, Chick, & Davies, 2006).

		Cohort/aggregate-level/counts		Individual-level	
		Expected value, continuous state, deterministic	Markovian, discrete state, stochastic	Markovian, discret state	Non-Markovian, discrete state
No interaction	Untimed	Decision tree roll-back or comparative risk assessment	Simulation decision tree or comparative risk assessment	Individual sampling model: Simulated patient-level decision tree or comparative risk assessment	
	Timed	Markov model (deterministic)	Simulation Markov model	Individual sampling model : Simulated patient-level Markov model	
Interaction between entity and environment	Discret time	System dynamics (finite difference equation)	Discrete time Markov chain model	Discrete time individual event history model	Discrete time Discrete event simulation
	Continuous time	System dynamics (ordinary differential equation)	Continuous time Markov chain model	Continuous time individual event history model	Continuous time Discret event simulation
Interaction between heterogeneous entities/spatial aspects important		NA	NA	NA	Agent-based simulation

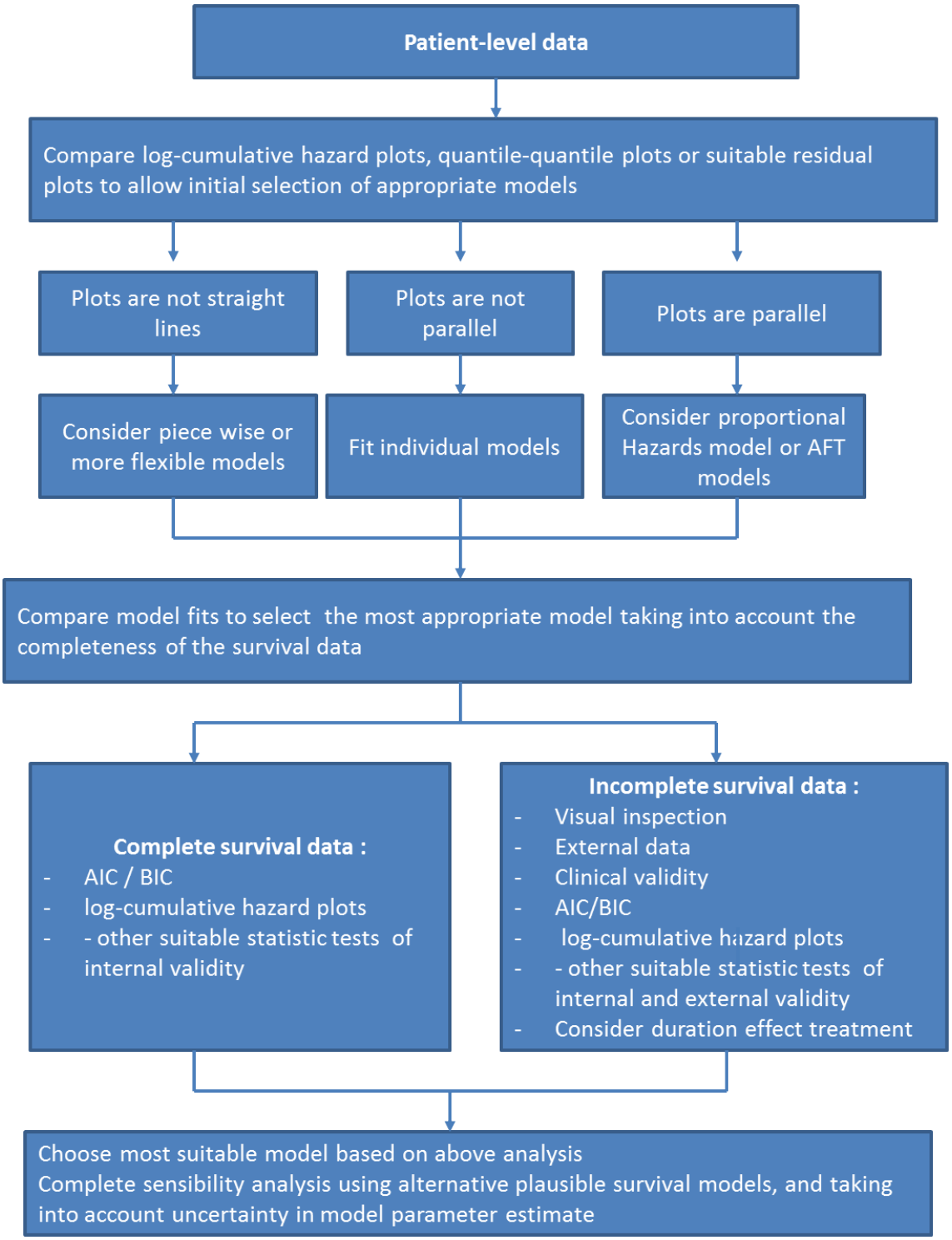
Tableau 18 : Questions pour aider au choix du modèle

Source : (adapté de) Brennan, 2006 (Brennan, Chick, & Davies, 2006) et Caro 2012 (Caro & Briggs, 2012)		
Question	Exemple	Choix du modèle
1. La variabilité des paramètres (p.ex. variabilité de l'effet traitement) est-elle un élément important à prendre en compte ?	Les résultats de l'intervention sont faibles et variables au cours du temps	Nécessité d'un modèle fournissant des résultats stochastiques
2. L'hétérogénéïté de la population d'analyse est-elle susceptible d'avoir un impact sur l'efficience ?	Certaines caractéristiques spécifiques peuvent conduire à identifier des sous-populations avec une efficience différente	Les modèles permettant des simulations au niveau individuel sont plus flexibles et plus à même d'incorporer des variables supplémentaires ou des modifications des hypothèses
3. Des facteurs de risques individuels influencent-ils les résultats de manière non linéaire ?	Effets de l'âge, histoire naturelle de la maladie, comorbidité	Nécessité de stratifier les états dans un modèle agrégé. Nécessité de considérer l'utilisation d'un modèle permettant des simulations individuelles si le nombre de facteurs de risque est important.

Source : (adapté de) Brennan, 2006 (Brennan, Chick, & Davies, 2006) et Caro 2012 (Caro & Briggs, 2012)		
Question	Exemple	Choix du modèle
4. Certains des paramètres peuvent-ils avoir des effets multiples pouvant résulter en des interactions entre ces paramètres ?	Les comorbidités dans le diabète peuvent avoir influencé le cours de l'insuffisance rénale ou de la rétinopathie	Modèle de simulation individuelle à privilégier
5. Y a-t-il du temps passé dans des états non Markoviens ?	Faible taux de survie après une opération, passage d'un groupe d'âge à un autre, durée de séjour à l'hôpital	Nécessité d'utiliser des « as- tuces » dans les modèles de Mar- kov ou bien d'utiliser des modèles non markoviens
6. Est-ce qu'il y a trop de dimensions pour pouvoir utiliser une approche de cohorte ?	Nombre important de facteurs de risque et/ou sub-stratification des états afin de surmonter les effets non markoviens	Simulation individuelle sans doute nécessaire
7. Y a-t-il un « recyclage » des états ?	Récurrence d'une même maladie (ex. : infarctus, arrêt de réponse à un médicament)	Un arbre décisionnel n'est sans doute pas approprié
8. L'ordre d'occurrence des événements demandant une prise de décision est-il important ?	Chez les fumeurs, si le cancer du poumon arrive avant la bronchite alors le patient peut mourir avant que la bronchite ne se déclare	Il est possible d'avoir différentes branches dans un arbre de décision mais un modèle de Markov ou un modèle de micro-simulation peut être nécessaire
9. Y a-t-il des interactions directes entre les individus ?	Modèles de maladies transmissibles	Modèles permettant des interactions
10. Y a-t-il des interactions en raison de ressources contraintes ?	Modèles de ressources contraintes	Modèles permettant des interactions
11. Un nombre important d'événements sont-ils susceptibles de se produire dans un même laps de temps ?	Désastre naturel, épidémie, risque de comorbidités (diabète)	Nécessité d'avoir recours à un modèle qui utilise des intervalles de temps courts ou à un modèle où le temps est traité de manière continue
12. Y a-t-il des interactions entre individus au sein de populations de faible taille ?	Utilisation de la zone d'attraction d'un hôpital (et non d'une population au niveau national)	Nécessité de considérer des micro-simulations en raison d'inexactitude provenant du fait de l'utilisation de fraction d'individus
13. Y a-t-il des délais dans la mise en place de l'intervention dus à des contraintes de ressources, ce qui peut affecter les coûts ou les résultats ?	Traitement rapide par angioplastie et stent après un infarctus du myocarde	Nécessité d' « output » stochastique et d'interactions
15. Un changement marginal dans les paramètres peut-il produire un changement non linéaire dans la performance de l'intervention ?	Les soins intensifs sont soudainement pleins et les nouveaux patients doivent être transférés ailleurs	La simulation d'événements discrets est utile

Annexe 11. Algorithme de sélection des modèles de survie

Source : Nicholas Latimer. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Report by the decision support unit June 2011 (last updated March 2013).



Annexe 12. Vérification et validation d'un modèle – grille AdViSHE

Source : Vemer P., Corro Ramos I., van Voorn GA, et al. AdViSHE: A Validation-Assessment Tool of Health-Economic Models for Decision Makers and Model Users. Pharmacoeconomics. 2016 Apr; 34(4): 349-61.

Part A: validation of the conceptual model

A conceptual model describes the underlying system (e.g., progression of disease) using a mathematical, logical, verbal, or graphical representation.

Please indicate where the conceptual model and its underlying assumptions are described and justified.

A1/ Face validity testing (conceptual model): Have experts been asked to judge the appropriateness of the conceptual model?

If yes, please provide information on the following aspects:

- Who are these experts?
- What is your justification for considering them experts?
- To what extent do they agree that the conceptual model is appropriate?

If no, please indicate why not.

Aspects to judge include: appropriateness to represent the underlying clinical process/disease (disease stages, physiological processes, etc.); and appropriateness for economic evaluation (comparators, perspective, costs covered, etc.).

A2/ Cross validity testing (conceptual model): Has this model been compared to other conceptual models found in the literature or clinical textbooks?

If yes, please indicate where this comparison is reported.

If no, please indicate why not.

Part B: techniques used to validate the data serving as input in the model

Please indicate where the description and justification of the following aspects are given:

- search strategy;
- data sources, including descriptive statistics;
- reasons for inclusion of these data sources;
- reasons for exclusion of other available data sources;
- assumptions that have been made to assign values to parameters for which no data was available;
- distributions and parameters to represent uncertainty;
- data adjustments: mathematical transformations (e.g., logarithms, squares); treatment of outliers; treatment of missing data; data synthesis (indirect treatment comparison, network meta-analysis); calibration; etc.

B1/ Face validity testing (input data): Have experts been asked to judge the appropriateness of the input data?

If yes, please provide information on the following aspects:
- Who are these experts?
- What is your justification for considering them experts?
- To what extent do they agree that appropriate data has been used?

If no, please indicate why not.

Aspects to judge may include but are not limited to: potential for bias; generalizability to the target population; availability of alternative data sources; any adjustments made to the data.

B2/ Model fit testing: When input parameters are based on regression models, have statistical tests been performed?
- If yes, please indicate where the description, the justification and the outcomes of these tests are reported.
- If no, please indicate why not.

Examples of regression models include but are not limited to: disease progression based on survival curves; risk profiles using regression analysis on a cohort; local cost estimates based on multi-level models; metaregression; quality-of-life weights estimated using discrete choice analysis; mapping of disease-specific quality-of-life weights to utility values.

Examples of tests include but are not limited to: comparing model fit parameters (R2, Akaike information criterion (AIC), Bayesian information criterion (BIC)); comparing alternative model specifications (covariates, distributional assumptions); comparing alternative distributions for survival curves (Weibull, lognormal, logit); testing the numerical stability of the outcomes (sufficient number of iterations); testing the convergence of the regression model; visually testing model fit and/or regression residuals.

Part C: techniques used to validate the computerized model

If there are any differences between the conceptual model (Part A) and the final computerized model, please indicate where these differences are reported and justified.

C1/ External review: Has the computerized model been examined by modelling experts?

If yes, please provide information on the following aspects:
- Who are these experts?
- What is your justification for considering them experts?
- Can these experts be qualified as independent?
- Please indicate where the results of this review are reported, including a discussion of any unresolved issues.

If no, please indicate why not.

C1/ External review: Has the computerized model been examined by modelling experts?

If yes, please provide information on the following aspects:
- Who are these experts?
- What is your justification for considering them experts?
- Can these experts be qualified as independent?
- Please indicate where the results of this review are reported, including a discussion of any unresolved issues.

If no, please indicate why not.

Aspects to judge may include but are not limited to: absence of apparent bugs; logical code structure optimized for speed and accuracy; appropriate translation of the conceptual model.

C2/ Extreme value testing: Has the model been run for specific, extreme sets of parameter values in order to detect any coding errors?

If yes, please indicate where these tests and their outcomes are reported.

If no, please indicate why not.

Examples include but are not limited to: zero and extremely high (background) mortality; extremely beneficial, extremely detrimental, or no treatment effect; zero or extremely high treatment or healthcare costs.

C3/ Testing of traces: Have patients been tracked through the model to determine whether its logic is correct?

If yes, please indicate where these tests and their outcomes are reported.

If no, please indicate why not.

In cohort models, this would involve listing the number of patients in each disease stage at one, several, or all time points (e.g., Markov traces). In individual patient simulation models, this would involve following several patients throughout their natural disease progression.

C4/ Unit testing: Have individual sub-modules of the computerized model been tested?

If yes, please provide information on the following aspects:
- Was a protocol that describes the tests, criteria, and acceptance norms defined beforehand?
- Please indicate where these tests and their outcomes are reported.

If no, please indicate why not.

Examples include but are not limited to: turning sub-modules of the program on and off; altering global parameters; testing messages (e.g., warning against illegal or illogical inputs), drop-down menus, named areas, switches, labelling, formulas and macros; removing redundant elements.

Part D: techniques used to validate the model outcomes.

D1/ Face validity testing (model outcomes): Have experts been asked to judge the

appropriateness of the model outcomes?

If yes, please provide information on the following aspects:

- Who are these experts?
- What is your justification for considering them experts?
- To what extent did they conclude that the model outcomes are reasonable?

If no, please indicate why not.

Outcomes may include but are not limited to: (quality-adjusted) life years; deaths; hospitalizations; total costs.

D2/ Cross validation testing (model outcomes): Have the model outcomes been compared to the outcomes of other models that address similar problems?

If yes, please provide information on the following aspects:

- Are these comparisons based on published outcomes only, or did you have access to the alternative model?
- Can the differences in outcomes between your model and other models be explained?
- Please indicate where this comparison is reported, including a discussion of the comparability with your model.

If no, please indicate why not.

Other models may include models that describe the same disease, the same intervention, and/or the same population.

D3/ Validation against outcomes using alternative input data: Have the model outcomes been compared to the outcomes obtained when using alternative input data?

If yes, please indicate where these tests and their outcomes are reported.

If no, please indicate why not.

Alternative input data can be obtained by using different literature sources or datasets, but can also be constructed by splitting the original data set in two parts, and using one part to calculate the model outcomes and the other part to validate against.

D4/ Validation against empirical data: Have the model outcomes been compared to empirical data?

If yes, please provide information on the following aspects:

– Are these comparisons based on summary statistics, or patient-level datasets?
– Have you been able to explain any difference between the model outcomes and empirical data?
– Please indicate where this comparison is reported.

If no, please indicate why not.

D4.A/ Comparison against the data sources on which the model is based (dependent validation)

D4.B/ Comparison against a data source that was not used to build the model (independent validation)

Part E: Other validation techniques

E1/ Other validation techniques: Have any other validation techniques been performed?

If yes, indicate where the application and outcomes are reported, or else provide a short summary here.

Examples of other validation techniques: structured "walk-throughs" (guiding others through the conceptual model or computerized program step-by-step); naïve benchmarking ("back-of-the-envelope" calculations); heterogeneity tests; double programming (two model developers program components independently and/or the model is programmed in two different software packages to determine if the same results are obtained).

Annexe 13. Recueil et synthèse des avis d'experts

Source : Australie. Guidelines for preparing submissions to the pharmaceutical benefits advisory committee. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Version 5.0 September 2016.

1) Justifier le recours à des avis d'experts.

Les avis d'experts sont utilisés pour pallier une absence de données ou pour conforter des données existantes.

2) Décrire la méthode de collecte et d'analyse des avis d'experts.

La méthode de recueil des avis d'experts va de l'enquête sur questionnaire avec analyse statistique à la synthèse qualitative ou quantitative d'entretiens sur un panel restreint.

Une copie du questionnaire ou des scénarios présentés aux experts est fournie.

Les résultats et leur variabilité sont présentés et interprétés, avec une discussion des limites et des biais de la méthode retenue. L'analyse et la présentation des études qualitatives et les entretiens respectent les recommandations en vigueur (O'Hagan, Buck, & Daneshkhah, 2006) (Grigore, Peters, & Hyde, 2013) (Soares, Bojke, & Dumville, 2011).

Le poids des avis d'experts dans les conclusions est clairement explicité.

Les valeurs fondées sur avis d'experts font systématiquement l'objet d'une analyse de sensibilité.

Informations à fournir	Remarques
Critère de sélection des experts	Privilégier un groupe d'experts susceptibles de prescrire le traitement. Privilégier un groupe complet ou sélectionné de manière aléatoire. La généralisabilité d'avis des membres d'un conseil scientifique est difficile à estimer.
Nombre d'experts sollicités	Le nombre d'experts sollicités est cohérent avec le nombre de prescripteurs concernés. Cette information est présentée.
Nombre d'experts participants	Analyser si le nombre et les caractéristiques des non-répondants sont susceptibles de limiter la représentativité du groupe d'experts. Cette information est présentée.
Experts participants	Les experts ne peuvent pas rester anonymes.
Déclaration de conflits d'intérêt	Fournir une déclaration de conflit d'intérêt pour chaque participant, spécifiant la nature du conflit y compris financier. Spécifier, le cas échéant, la rémunération associée à la participation.
Information donnée	Fournir le document technique ou toute information donnée aux répondants.
Méthode de recueil	Présenter en détail la méthode mise en œuvre pour collecter les avis d'experts (p.ex. individuel ou en réunion) Présenter le moyen de recueil (entretien, téléphone, questionnaire auto-administré). Indiquer si une technique d'itération a été appliquée (p.ex. méthode delphi).

Informations à fournir	Remarques
Questions posées	Présenter l'outil et son développement. Fournir le questionnaire ou le guide d'entretien. Si une étude pilote a été réalisée, fournir les résultats et indiquer les modifications auxquelles elle a conduit. Discuter des biais potentiels question par question.
Nombre de réponses par question	Indiquer pour chaque question le nombre de données manquantes. Discuter de l'impact des non réponses sur la représentativité des avis exprimés. Cette information est précisée.
Méthode de synthèse	Spécifier l'approche retenue pour synthétiser les réponses : approche qualitative (p.ex. avis majoritaire ou technique delphi) ou quantitative (p.ex. moyenne, médiane, mode). Spécifier l'approche retenue pour estimer la variabilité des avis : approche qualitative (p.ex. amplitude des opinions exprimées, opinions extrêmes, opinion commune) ou quantitative (p.ex. min-max, intervalle de confiance, centile).

Glossaire

Actualisation : technique qui permet l'estimation de la valeur actuelle de coûts ou de bénéfices qui surviendront dans le futur.

Adhésion thérapeutique : degré d'acceptation du patient vis-à-vis de son traitement.

Analyse complémentaire : analyse non requise par la HAS, mais qui peut être réalisée pour apporter des éléments d'information complémentaires (p.ex. analyse exploratoire de l'efficience en sous-population, étude de qualité de vie, évaluation de la santé des aidants, PROM, PREM).

Analyse coût-bénéfice (ACB) : type d'évaluation économique permettant de mesurer les coûts et bénéfices d'une intervention de santé en unité monétaire afin de déterminer sa valeur sociale nette.

Analyse coût-conséquence (ACC) : type d'évaluation économique dans le cadre de laquelle les coûts et les conséquences sont présentés séparément de façon détaillée, sans les agréger ensuite.

Analyse coût-efficacité (ACE) : type d'évaluation économique permettant de mesurer le coût incrémental d'une unité de santé supplémentaire exprimée en unité physique (p.ex. année de vie gagnée, événement clinique évité).

Analyse coût-résultat (ACR) : type d'évaluation économique permettant de mesurer le coût incrémental d'une unité de santé supplémentaire, exprimée en unité physique (analyse coût-efficacité) ou en utilité (analyse coût-utilité).

Analyse coût-utilité (ACU) : type d'évaluation économique permettant de mesurer le coût incrémental d'une unité de santé supplémentaire exprimée en utilité (p.ex. année de vie pondérée sur la qualité de vie).

Analyse de référence : analyse requise par la HAS, fondée sur un scénario de base conforme aux choix structurants recommandés. Elle comprend l'analyse principale, les analyses en sous-population non exploratoires, ainsi qu'une exploration complète de l'incertitude au moyen d'analyses de sensibilité.

Analyse principale (base-case analysis) : analyse réalisée sur la population d'analyse, fondée sur les valeurs centrales des paramètres du modèle, sur les hypothèses et les choix de modélisation retenus.

Analyse en sous-population : analyse réalisée sur une sous-population de la population d'analyse. Selon la robustesse de l'analyse, elle peut être intégrée dans l'analyse de référence ou présentée en analyse complémentaire lorsque les résultats sont exploratoires.

Analyse de sensibilité : analyse visant à explorer l'incertitude entourant le résultat de l'analyse principale. Elle peut être réalisée selon une approche déterministe ou probabiliste. L'analyse de sensibilité

Analyse de scénario : analyse présentant un scénario alternatif à celui retenu pour l'analyse de référence, fondé sur des choix structurants différents du scénario de base. Comprend une analyse principale ainsi qu'une exploration complète de l'incertitude au moyen d'analyses de sensibilité.

Analyse des cas extrêmes : analyse de sensibilité, dont l'objectif est d'estimer les résultats en combinant les paramètres, les hypothèses et les choix de modélisation, les plus pessimistes (« pire scénario ») ou les plus optimistes (« meilleur scénario »).

Analyse de seuil : analyse de sensibilité faisant varier les valeurs des paramètres du modèle de manière à déterminer les valeurs qui correspondent à un résultat spécifique (p.ex. modification de la frontière d'efficience, RDCR prédéfini).

Analyse de sensibilité déterministe : approche visant à caractériser l'influence d'un, ou plusieurs paramètre(s), d'une hypothèse ou d'un choix de modélisation, sur les résultats de l'évaluation en testant des variations ou modifications plausibles et déterminées par l'évaluateur.

Analyse de sensibilité probabiliste : approche visant à explorer l'incertitude statistique globale générée par la variabilité statistique des estimations ponctuelles des variables du modèle (principalement les variables d'efficacité, de tolérance, d'utilité et de coût). Les valeurs des données entrées dans le modèle varient simultanément selon un processus stochastique (p.ex. simulation de Monte Carlo de 2nd ordre).

Cadre de référence : ensemble des choix méthodologiques retenus par la HAS pour réaliser une analyse de référence.

Calibration : méthode d'optimisation des paramètres du modèle, visant à améliorer l'ajustement des simulations à des données empiriques.

Choix conservateur : en présence d'une alternative entre deux positions méthodologiques crédibles, le choix conservateur est celui qui est favorable au comparateur en termes d'efficience.

Choix structurant de l'évaluation : ensemble des choix méthodologiques posés par les auteurs de l'évaluation lors de sa conception. Ils déterminent les choix méthodologiques mis en œuvre pour évaluer les résultats de santé, les coûts et pour la modélisation

Comparaison directe : approche comparant les estimations ponctuelles de deux ou plusieurs interventions au cours d'une même étude.

Comparaison indirecte : approche comparant les estimations ponctuelles de deux ou plusieurs interventions, issues d'études différentes, à partir d'un comparateur commun.

Comparaison naïve : approche comparant les estimations ponctuelles de deux ou plusieurs interventions, sans mise en œuvre d'une méthodologie de réduction des biais.

Courbe d'acceptabilité (évaluation avec un seul comparateur) : représentation, sur un même graphe, de la probabilité pour le produit évalué d'être efficient (c.à.d. RDCR<λ) en fonction des valeurs de référence présentées en ordonnée.

Courbe d'acceptabilité multi-options (évaluation avec plus d'un comparateur) : représentation, sur un même graphe, de la probabilité pour chaque comparateur d'être efficient (c.à.d. de maximiser le bénéfice net) en fonction des valeurs de référence présentées en ordonnée.

Courbes de Markov : représentation graphique de l'évolution de la répartition de la cohorte simulée dans chaque état du modèle en fonction de la durée de simulation.

Coût d'opportunité : valeur de la meilleure option non-réalisée, estimée par la mesure des avantages auxquels on renonce en affectant les ressources disponibles à un usage donné.

Coûts directs : valorisation des ressources consommées par l'intervention de santé (p.ex. coûts d'acquisition, coûts d'administration, coût de traitement des événements indésirables) et par la prise en charge (p.ex. soins de suivi, soins liés aux comorbidités, prise en charge par un aidant, traitements concomitants, soins de fin de vie).

Coûts indirects : valorisation des ressources non directement consommées par la prise en charge (cf. coûts directs) mais rendues indisponibles par un état de santé dégradé ou par un décès prématuré.

Critère de substitution, ou critère intermédiaire (surrogate endpoint) : variable observée corrélée à la variable d'intérêt, qui ne peut être observée.

Dominance stricte : situation où une intervention de santé est moins couteuse pour une efficacité identique ou supérieure à son comparateur, ou situation où une intervention est plus efficace pour un coût identique ou inférieur à son comparateur. Le comparateur est dit dominé strictement.

Dominance élargie (ou étendue) : situation où il existe une combinaison de deux interventions de santé qui est moins coûteuse pour une efficacité identique ou supérieure à leur comparateur, ou plus efficace pour un coût identique ou inférieur que leur comparateur. Le comparateur est dit dominé au sens large.

Durée de simulation : durée sur laquelle le modèle simule des résultats en termes de coûts et de résultats de santé.

Efficacité comparative : estimation du gain d'efficacité par rapport à un traitement de référence.

Efficience technique : une intervention de santé est techniquement efficiente, si elle n'est pas dominée (strictement ou au sens large). Les interventions techniquement efficientes forment la frontière d'efficience.

Efficience allocative : l'efficience allocative caractérise les interventions qui concourent à une allocation optimale des ressources collectives, en maximisant les bénéfices individuels de santé sous contrainte budgétaire.

Évaluation économique : type d'analyse permettant de mettre en regard le différentiel de résultat de santé apporté par une intervention et le différentiel de coût qu'elle génère.

Évaluation de l'efficience : type d'évaluation économique qui permet d'identifier la frontière d'efficience et d'estimer le RDCR ou BNI des interventions qui la composent.

Événement intercurrent : événement qui survient au cours d'un cycle, mais qui n'entraîne pas une transition vers un autre état du modèle. La conséquence de la survenue d'un événement intercurrent se limite généralement à un impact sur les coûts et l'utilité.

Événement transitionnel : événement qui survient au cours d'un cycle et qui entraîne la transition d'un état du modèle à un autre.

Frontière d'efficience : Les interventions de santé qui composent la frontière d'efficience sont identifiées comme l'ensemble des interventions non dominées (strictement ou au sens large).

Horizon temporel : période de temps pendant laquelle les coûts et les effets de santé associés à l'intervention vont être pris en compte dans l'évaluation.

Horizon vie entière : période de temps jusqu'au décès. Un modèle sur vie entière produit des coûts et des résultats de santé jusqu'à ce que 100% des individus de la cohorte simulée soient dans l'état absorbant « décès ».

Horizon de durée déterminée : période de temps déterminée par l'évaluateur au moment de la conception de l'évaluation économique, définissant une règle d'arrêt de l'évaluation plus courte que le décès.

Mapping (technique de) : technique visant à développer et à utiliser des algorithmes permettant de transposer des mesures de santé (indicateur clinique, score symptômes, PROM) sur une échelle d'utilité.

Méta-analyse de comparaison directe (*pairwise meta-analysis*) : Analyse statistique qui combine les données issues de plusieurs études comparant en parallèle les mêmes interventions, et qui génère une estimation globale de leur effet relatif.

Méta-analyse en réseau (*network meta-analysis*) : Analyse statistique qui combine les données issues de plusieurs études pour estimer les efficacités relatives entre différentes interventions de santé, qu'elles aient ou pas été comparées directement deux-à-deux.

Modèle déterministe : Modèle dont les paramètres sont des constantes.

Modèle stochastique : Modèle dont les paramètres sont des variables aléatoires caractérisées par une distribution de probabilité.

Observance : conduite effective des patients vis-à-vis de leur traitement. Traduit en général la capacité du patient à respecter toutes les conditions de la prescription (dose, nombre de prises, horaire de prise, etc.).

Option thérapeutique : toute mesure curative, préventive ou palliative, envisageable dans la stratégie thérapeutique sur la même population. Les options envisageables correspondent par exemple aux recommandations de pratiques cliniques, à la pratique courante, aux autorisations de mise sur le marché, etc.

Persistance : capacité du patient à suivre son traitement sur une période définie.

Piggy-back study : étude d'évaluation économique incorporée dans un essai clinique.

Prise en charge globale : actions mises en œuvre pour répondre à l'ensemble des besoins du patient, en termes de bien-être physique, mental et social.

Population d'analyse : population sur laquelle l'efficience est revendiquée. Ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions comparées, de manière directe (personnes malades, individus dépistés, etc.) ou induite (aidants, population non vaccinée, etc.).

Population simulée : individus simulés dans le modèle, dont les caractéristiques correspondent aux patients inclus dans les essais cliniques ou les études observationnelles d'où sont issues les données.

Mesure des résultats rapportés par les patients (PROM, *Patient Reported Outcome Measure*) : Mesure de l'état de santé du patient rapportée directement par le patient, sans interprétation du médecin ou d'une tierce personne (état de santé général, qualité de vie, état fonctionnel, symptômes, etc.).

Mesure des expériences rapportées par les patients (PREM, *Patient Reported Experience Measure*) : Mesure de l'expérience de soins par le patient (satisfaction globale, information reçue, attention portée à la douleur, délais d'attente, relations avec les prestataires de soins, etc.).

Scores d'utilité : mesure de la préférence pour un état de santé sur une échelle, qui assigne le score 1 à la parfaite santé et le score 0 au décès.

Soins de support : ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, parallèlement aux traitements spécifiques, lorsqu'il y en a, tout au long des maladies graves.

Stratégie de santé : ensemble d'actions complémentaires de soins et de support mis en œuvre pour prendre en charge un patient pour la prévention ou le traitement d'une pathologie donnée.

Validité apparente (*face validity*) : critère de qualité d'un modèle établi à partir de l'état des connaissances disponibles, évaluant la vraisemblance de la structure, des données entrantes, des hypothèses formulées et des simulations produites.

Validité interne : critère de qualité d'un modèle établi à partir de la vérification technique du modèle et de la cohérence des simulations avec des observations utilisées pour le développement du modèle.

Validité croisée : critère de qualité d'un modèle qui se rapporte à la cohérence des simulations avec les simulations issues d'autres modèles, mis en œuvre dans des conditions suffisamment similaires pour être comparés.

Validité externe : critère de qualité d'un modèle établi à partir de la cohérence des simulations avec des observations empiriques qui n'ont pas été utilisées pour le développement du modèle.

Vérification technique : critère de qualité d'un modèle établi à partir de tests visant à vérifier l'exactitude du codage et des calculs mathématiques utilisés pour les simulations.

Références bibliographiques

Ades, A., Caldwell, D., & Reken, S. (2012, January). NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 7: EVIDENCE SYNTHESIS OF TREATMENT EFFICACY INDECISION MAKING: A REVIEWER'S CHECKLIST. Récupéré sur nicedsu.org.uk: http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD7-reviewer-checklist.final_.08.05.12.pdf

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. (2000). Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: ANAES.

Ali, S., & Ronaldson, S. (2012). Ordinal preference elicitation methods in halth economics and health services research: using discrete choice experiments and ranking methods. Br Med Bull, 103(1), 21-44.

Andrade, L., Ludwig, K., & Goni, J. (2020). A French Value Set for the EQ-5D-5L. PharmacoEconomics, https://doi.org/10.1007/s40273-019-00876-4.

Angelis, A., & Kanavos, P. (2016). Value-based Assessment of new medical technologies: towards a robust methodological framework for the application of multiple criteria decesion analysis in the context of health technology assessment. PharmacoEconomics, 34, 435-446.

Baker, R., Bateman, I., & Donaldson, C. (2010). Weighting and valuing quality-adjusted life-years using stated preference methods: preliminary results from the social value of a QALY project. Health Technology Assessment, 14(27), 1-162.

Brazier, J., Connell, J., & Papaioannou, D. (2014). A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of Generic Preference-Based Measures of Health in Mental Health Populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures. NIHR Journals Library.

Brazier, J., Harper, R., & Thomas, K. (1998). Deriving a preference based single index measure from the SF-36. J. Clinical Epidemiology., 51(11), 1115-1129.

Brazier, J., Ratcliffe, J., Salomon, J., & Tsuchiya, A. (2017). Measuring and valuing health benefits for economic evaluation. Oxford: Oxford University Press.

Brazier, J., Roberts, J., & Plattas, M. (2005). Estimating a preference-based index for a menopause specific health quality of life questionnaire. Health and Quality of Life Outcomes, 13.

Brazier, J., Rowen, D., & Yang, Y. (2012). Comparison of health state utility values derived using time trade-off, rank and discret choice data anchored on the full health- dead scale. Eur. J. Health Econ., 13(5), 575-87.

Brazier, J., Yang, Y., & Tsuchiya, A. (2008). A review of studies mapping (or cross walking) from non-prefrence based measures of health to generic preference-based measures. Récupéré sur eprint.whiterose.ac.uk: http://eprint.whiterose.ac.uk/10912/

Brennan, A., Chick, S., & Davies, R. (2006). A taxonomy of models structures for economic evaluation of health technologies. Health Economics, 15, 1295-1310.

Briggs, A., Claxton, K., & Sculpher, M. (2008). Decision modeling for health economic evaluation. Oxford University Press.

Briggs, A., Weinstein, M., Fenwick, E., & et al. (2012). Model parameter estimation and uncertainty: a report od the ISPOR-SMDM Modeling good practices Task Force 6. Value Health, 15, 835-842.

Caro, J., & Briggs, A. (2012). Modelling good research practices task force. Value in Health, 15, 796-803.

Chevalier, J., & de Pouvourville, G. (2013). Valuing EQ-5D using time trade-off in France. Eur J Health Econ, 14(1), 57-66.

Collett, D. (2015). Modelling Survival Data in Medical Research. Third edition. CRC Press.

Commissariat général à la stratégie et à la prospective. (2013). Evaluation socioéconomique des investissements publics. Rapport de la mission présidée par E. Quinet.

Cooper, N., Sutton, A., & Achana, F. (2015). RFP Topic: use of network meta-analysis to inform clinical parameters in economic evaluations. Report for the CADTH.

Dakin, H. (2013). Review of studies mapping from quality of life or clinical measures to EQ-5D: an online database. Health and Quality of Life Outcomes, 11, 151.

Dias, S., Sutton, A., & Welton NJ. (2013). Evidence synthesis for decision making 6: embedding evidence synthesis in probabilistic cost-effectiveness analysis. Med Decis Making, 33(5), 671-8.

Dias, S., Welton, N., & Sutton, A. (2013). Evidence synthesis for decision making. 5 : the baseline naturl history model. Medical Decision Making., 33(5), 657-670.

Drummond, M., & al. (2015). Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford University Press.

Drummond, M., Sculpher, M., & Torrance, G. (2005). Methods for Economic Evaluation of Health Care programmes. Oxford: Oxford University Press.

Eddy, D., Hollingworth, W., & Caro, J. (2012). Model transparency and validation: A report of the ISPOR-

SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. Value in Health, 15, 843-850.

EuroQol. (s.d.). Crosswalk index value calculator. Récupéré sur www.euroqol.org: https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/

Faria, R., Hernandez Alava, M., & Manca, A. (2015, May). NICE DSU Technical Support Document 17. The use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness in technology appraisal : methods for comparative individual patient data. Récupéré sur scharr.dept.shef.ec.uk: http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2016/03/TSD17-DSU-Observational-data-FINAL.pdf

Garau, M., Shah, K., & Towse, A. (2009.). Assessment and appraisal of oncology medicines: does NICE's approach include all relevant element? What can be learnt from international HTA experience? Report for the Pharmaceutical Oncology Initiative (POI). .

Gedda, M. (2015). Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. Kinesither Rev, 15(157), 39-44.

Ghabri, S., Cleemput, I., & Josselin, J. (2017). Towards a New Framework for Addressing Structural Uncertainty in Health Technology Assessment Guidelines. PharmacoEconomics.

Ghabri, S., Hamers, F., & Josselin, J. (2016). Exploring Uncertainty in Economic Evaluations of Drugs and Medical Devices: Lessons from the First Review of Manufacturers' Submissions to the French National Authority for Health. PharmacoEconomics, 34(6).

Glied, S., & Smith, P. (2013). The Oxford Handbook of Health Economics. Oxford.

Gold, M., Siegel, J., Russel, L., & Weinstein, M. (1996). Cost-effectiveness in Health and Medicine. New-York Oxford: Oxford University Press.

Guerre, P., Hayes, N., & Bertaux, A. (2018). Estimation du coût hospitalier : aproches par "micro-costing" et "gross-costing". Revue d'épidémiologie et de Santé Publique, 66, 565-572.

Haute Autorité de Santé. (2013, avril). Etat des lieux: niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Consulté le juin 13, 2017, sur www.has-sante.fr: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux

Haute Autorité de Santé. (2013). Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Paris: HAS.

Haute Autorité de Santé. (2016). Format du rapport technique. Document support pour la rédaction des rapports techniques déposés auprès de la CEESP. Récupéré sur www.has-sante.fr.

Haute Autorité de Santé. (2016). Format du rapport technique. Document support pour la rédaction des rapports techniques déposés auprès de la CEESP. Récupéré sur www.has-sante.fr: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2639155/fr/format-du-rapport-technique

Haute Autorité de Santé. (2018, Juillet). Rapport d'analyse prospective 2018 : De nouveuax choix pour soigner mieux. Récupéré sur www.has-sante.fr: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport_analyse_prospective_2018.pdf

HERC. (2016, 05). HERC database of mapping studies. Consulté le 10 2016, sur https://www.herc.ox.ac.uk/downloads/herc-database-of-mapping-studies

Higgins, J., Thomas J., Chandler, J., & et al. (2019). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (Updated July 2019). Récupéré sur www.training.cochrane.org: https://training.cochrane.org/handbook#about-the-handbook

Hutton, B., Salanti, G., Caldwell, D., & et al. (2015). The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporing network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. Ann Intern Med, 162(11), 777-84.

ICH. (2019, mars). Guide d'introduction à MedDRA Version 22.0. Récupéré sur www.meddra.org: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_22_0_french.pdf

Jansen, J., Trikalinos, T., Cappelleri, J., & et al. (2014). Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good practice Task force report. Value Health, 17(2), 157-73.

Johannesson, M., & al. (1996). Theory and Method of Economic Evaluation of Health Care. Dordrecht, Bostin and London: Kluwer.

Josselin, J., & Le Maux, B. (2017). Multi-criteria Decision Analysis. Dans Statistical tools for program evauation (pp. 385-416). Springer.

Latimer, N. (2011). NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis foreconomic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Récupéré sur http://www.nicedsu.org.uk

Latimer, N. (2013). Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials extrapolation with patient-

level data : inconsistencies, limitations and a practical guide. Med Decis Mak, 33(6), 743-54.

Le Gales, C., Buron, C., & Costet, N. (2002). development of a preference-weighted health status classification system in France: the Health Utilities Index. Health Care Management Science, 5(1), 41-52.

Lebègue, D. (2005). Le prix du temps et la décision publique. Commissariat général au plan. Paris: La documentation française.

Liberati, A., Altman, D., Tetzlaff, J., & et al. (2009). The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care interventions: Explanation and Elaboration. PLoS Med, 6(7), e1000100.

Longworth, L., & Rowen, D. (2011). The use of mapping methods to estimate health state utility values. NICE DSU Technical Support Document 10.

Longworth, L., & Rowen, D. (2013). Mapping to obtain EQ-5D utility values for use in NICE Health Technology Appraisals. Value in Health, 16(1), 202-210.

Lorgelly, P., Doble, B., & Rowen, D. (2014). Condition specific or Generic Preference-based Measures in Oncoloy: the EORTC-8D or the EQ-5D. University of Sheffield.

Marsh, K., Ijzerman, M., & Thokala, P. (2016). Multiple criteria decision analysis for health care decision making - Emerging good practices: report2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. Value in Health, 19, 125-137.

Mlika-Cabanne, N., Harbour, R., & de Beer, H. (2011). Sharing hard labour: developing a standard template for data summaries in guideline development. BMJ Qual saf, 20, 141-145.

Mogyorosy, Z., & Smith, P. (2005). The main methodological issues in costing health care services. A literature review. (C. f. Economics, Éd.) Récupéré sur www.york.ac.uk: http://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/researchpapers/rp7_Methodological_issues_in_costing_health_care_services.pdf

Moher, D., Shamseer, L., & Clarke, M. (2015). Prefered Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 Statement. Syst Rev, 4(1), 1.

Morelle, M., Plantier, M., & Dervaux, B. (2018). Méthodes d'analyse et de traitement des données de coûts. RESP, 66, S101-118.

Muhlbacher, A., & Kaczynski, A. (2016). Making good decisions in healthcare with multi-criteria decision analysis: the use, current research and future developement of MCDA. Appl Health Econ Health Policy, 14, 29-40.

Mulhern, B. (2014). Using generic preference-based measures in mental health: psychometric validity of the EQ-5D and SF-6D. The British Journal of Psychiatry, 205, 236–243.

Mullins, C. (2006). Double counting and the reporting of cost per event avoided. Clin Ther, 28(4), 602-3.

Nocera, S., Telser, H., & Bonato, D. (2003).), The Contingent-Valuation Method in Health Care – An Economic Evaluation of Alzheimer's Disease. Dordrecht, Boston, and London: Kluwer.

Nuijten, M. (1998). Reporting format for economic evaluation. PartII: focus on modelling studies. Pharmacoeconomics, 14(3), 259-268.

O'Brien, B., & Briggs, A. (2002). Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods. Statistical methods in medical research, 11, 455-468.

Petrou, S., Kwon, J., & Madan, J. (2018). A Practical Guide to Conducting a Systematic Review and Meta-analysis of Health State Utility Values. Récupéré sur link.springer.com: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40273-018-0670-1.pdf

Phillippo, D., Ades, A., & Dias, S. (2016, december). NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for populaiton-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. Récupéré sur scharr.dept.shef.ac.uk: http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/05/Population-adjustment-TSD-FINAL.pdf

Pickard, A., Neary, M., & Cella, D. (2007). Estimation of minimally important differnces in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes, 5, 70.

Puhan, M., Schünemann, H., & Murad, M. (2014). A GRADE Working Group approach for rating the qualitéy of treatment effect estimates from network meta-analysis. BMJ, 349.

Raimond, V., Midy, F., & Thébaut, C. (2016). L'évaluation économique des produits de santé innovants : quelle interprétation pour quel usage ? Revue Française des Affaires Sociales, 263-281.

Rowen, D., Brazier, J., & Roberts J. (2009). Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship ? health Qual Life Outcomes, 7, 27-38.

Rowen, D., Brazier, J., & Van Hout, B. (2015). A comparison of methods for converting DCE values onto the full health-dead QALY scale. med Decis Making, 35(3), 328-40.

Soekhai, V., de Bekker-Grob, E., & Ellis, A. (2019). Discrete choice experiments in health economics: past, present and future. pharmacoEconomics, 37(2), 201-226.

Song, F., Loke, Y., & Walsh, T. (2009). methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluation healthcare interventions: survey of published systematic reviews. British Medical Journal, 338, b1147.

Stinnett, A., & Mullahy, J. (1998). Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. Med. Decis. Making, S68-S80.

Strobe - Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology. (2007). Checklist of items that should be included in reports of cohort studies. Récupéré sur strobe-statement.org: https://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists

Swindle, R., Lukas, C., & Meyer, D. (1999). Cost analysis in the Department of Veterans Affairs: consensus and future directions. Med Care, 4(suppl Va), AS3-8.

Thokala, P., Devlin, N., & Marsh, K. (2016). Multiple criteria decision analysis for health care decision making - An introduction: report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. Value in Health, 19, 1-13.

Torrance, G., Feeny, D., & Furlong, W. (2001). Visual analog scales. Do they have a role in the measurement of preferences for health states? Med Decis making, 21, 329-34.

van Hout, B., & Janssen, M. (2012). Interim scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value in Health, 15(5), 708-15.

Wailoo, A., Hernandez, M., & Manca, A. (2016, 09). Use of Mapping to Estimate Utility Values from Non-Preference Based Outcome Measures for Cost per QALY Economic Analysis: Good Research Practices Task Force. Consulté le 10 2016, sur www.ispor.org

Walters, S., & Brazier, J. (2005). Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Qual Life res, 14(6), pp. 1523-1532.

Weinstein, M. (2003). principles of good practice fordecision analytic modeling in health care evaluation: report of the ISPOR tast force on good research practices. Modeling studies. Value in health, 6(1), 9-17.

Weinstein, M., Torrance, G., & McGuire, A. (2009). QALYs: the basics. Value in health, 12 Suppl 1, S5-S9.

Wolowacz, S., Briggs, A., & Belozeroff, V. (2016). Estimating Health-State Utility for economic models in clinical studies: an ISPOR Good Research Practices Task Force report. Value in Health, 19(5), 704-719.

Woods, B., Sideris, E., & Palmer, S. (2017). NICE DSU Technical SupportDocument 19. Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review. Récupéré sur http://www.nicedsu.org.uk

Wordsworth, S., Ludbrook, A., & Caskey, F. (2005). Collecting unit cost data in multicentre studies. Creating comparable mehtods. Eur J Health Econ, 6(1), 38-44.

Zawodnik, A., & Niewada, M. (2018). Multiple criteria decesion analysis (MCDA) for health care decision making - overview og guidelines. Récupéré sur www.jhpor.com: https://www.jhpor.com/article/2207-multi-ple-criteria-decision-analysis-mcda-for-health-care-decision-mak-ing---overview-of-guidelines

Zorzela, L., Loke, Y., & Loannidis, J. (2016). PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. BMJ, 1(352), i157.

Guides méthodologiques consultés

Allemagne. IQWIG. General Methods for the assessment of the relation of benefits to costs. Version 1.0, novembre 2009.

Allemagne. German recommandations on health economic evaluation: third and updated version of the Hanover Consensus. Value in Health 2008; 11(4): 539-544

Angleterre et Pays de Galles. NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013. http://publications.nice.org.uk/pmg9.

Australie. Guidelines for preparing submissions to the pharmaceutical benefits advisory committee. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Version 5.0 September 2016.

Autriche. Guidelines on Health Economic Evaluation. Institut for Pharma-economic Research. April 2006.

Belgique. Cleemput I, Neyt M., Van de Sande S., Thiry N. Recommandations belges pour les évaluations économiques et les analyses d'impact budgétaire : deuxième édition. 2012. KCE reports 183B. www.kce.fgov.be.

Canada. Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada. Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé. 4ème édition, 2017. https://www.cadth.ca/about-cadth/how-we-do-it/methods-and-guidelines/guidelines-for-the-economic-evaluation-of-health-technologies-canada.

Canada. PAAB. Guidance Document for the Use of Pharmacoeconomic Studies in Advertising. January 2013

Écosse. NHS Scotland. Guidance to manufacturers for completion of New Product Assessment Form (NPAF). Revised march 2016

Finlande. Preparing a Health Economic Evaluation to Be Attached to the Application for Reimbursement Status and Wholesale Price for a Medicinal Product. 2015.

France. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Collège des économistes de la santé. 2003.

Irlande. Health information and quality authority. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland. Draft 2014

Norvège. Norwegian Medicines Agency. Guidelines on how to conduct pharmacoeconomic analyses. 2012.

Nouvelle-Zélande. Prescription for pharmacoeconomic analysis. Methods for cost-utility analysis. Pharmaceutical management Agency. Version 2.2 2015.

Pays-Bas. Zorginstituut Nederland. Guidelines for economic evaluations in health care. June 2016.

Suède. General guidelines for economic evaluation. Pharmaceutical benefit board, April 2003.

USA. Sanders G., Neumann P.J., Basu A. et al. (2016) Recommandations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses. Second panel on cost-effectiveness in health and medicine. JAMA 2016; 316(10): 1093-1103.

USA. ICER (2018) A Guide to ICER's Methods for Health Technology Assessment. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/08/ICER-HTA-Guide_082018.pdf

Participants

Ce document a été réalisé par les chefs de projet du service d'évaluation économique et de santé publique, sous la direction de Mmes Catherine Rumeau-Pichon, Michèle Morin-Surroca, Carine Ferretti en collaboration avec la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique présidée par Christian Saout.

Le projet a été coordonné par Fabienne Midy.

La partie « Choix structurants de l'évaluation de l'efficience » a été rédigée par Fabienne Midy.

Les sections de la partie « Choix méthodologique pour l'évaluation des résultats » ont été rédigées par : Fabienne Midy (section principes généraux) ; Agathe Doutriaux et Sandy Leproust (section efficacité et tolérance) ; Erwan Autin, Agathe Doutriaux, Fabienne Midy, Cléa Sambuc (section utilité).

La partie « Choix méthodologiques pour l'évaluation des coûts » a été rédigée par Isabelle Bongiovanni et Anne-Line Couillerot.

La partie « Choix méthodologiques pour la modélisation » a été rédigée par Sylvain Druais et Fabienne Midy.

La partie « Présentation des résultats » a été rédigée par Anne-Line Couillerot, Fabienne Midy, Cléa Sambuc.

Nous remercions les membres de la CEESP impliqués comme référents sur certaines parties : Pauline Chauvin (Modélisation), Valérie Clément (Evaluation de l'utilité), Pierre-Yves Boelle (Données cliniques), Lionel Perrier (Evaluation des coûts).

Nous remercions toutes les personnes ayant participé à la consultation publique et aux auditions ; leurs interrogations et commentaires ont grandement contribué à l'enrichissement du guide méthodo- logique.

Chefs de projet contributeurs SEESP, HAS

Erwan Autin

Isabelle Bongiovanni

Anne-Line Couillerot

Agnès Dessaigne

Agathe Doutriaux

Sylvain Druais

Stéphanie Leclerc

Sandy Leproust

Fabienne Midy

Célia Pessel

Anne-Isabelle Poullié

Véronique Raimond

Cléa Sambuc

Laura Zanetti

Membres de la CEESP

Christophe Adam

François Alla

Daniel Bideau

Martine Bungener

Valérie Buthion

Linda Cambon

Pauline Chauvin
Valérie Clément
Cyrille Colin
Sophie Cote-Mesnier
Christophe Duguet
Jean-Claude K Dupont
Christelle Fourneau
Emmanuelle Fourneyron
Cécile Fournier
Caroline Izambert
Olivier Lacoste
Sébastien Lazarotto
Catherine Le Galès
Marie-France Mamzer
Jacques Orvain Lionel
Perrier Sylvain Pichetti
Emmanuel Rusch
Hassan Serrier
Christian Saout
Nicolas Vinay Jérôme
Wittwer

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ACB	Analyse coût-bénéfice
ACC	Analyse coût-conséquence
ACE	Analyse coût-efficacité
ACR	Analyse coût-résultat
ACU	Analyse coût-utilité
AIB	Analyse d'impact budgétaire
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APE	Actif à part entière
BMN	Bénéfice monétaire net
BN	Bénéfice net
BNI	Bénéfice net incrémental
BSN	Bénéfice sanitaire net
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission de l'évaluation économique et de santé publique
ENC	Etude nationale des coûts
GHM	Groupe homogène de malade
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
NGAP	Nomenclature générale des actes professionnels
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PROM	Patient reported outcome measure
QALY	Quality Adjusted Life Year
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SG	Standard Gamble
SSR	Soins de suites et de réadaptation
STC	Simulated treatment comparison
TNB	Table nationale de biologie
TTC	Toutes taxes comprises
TTO	Time Trade-Off
VAS	Visual analog scale

Retrouvez tous nos travaux sur

www.has-sante.fr

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – juillet 2020 – ISBN : 978-2-11-155641-6